UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 136

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HÉPATITE RHUMATISMALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Juillet 1949

PAR

Jean-Marie-Antoine-Armand JAVELLE

Elève du Service de Santé de la Marine
Licencié ès Sciences
Interne des Hôpitaux
Médaille d'argent des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Coloniale, de Médecine Aéronautique, d'Hygiène, et de Médecine du Travail

Né à NANTUA (Ain), le 5 Aout 1924.

Examinateurs de la Thèse

AUBERTIN, Professeur ..... *Président*
FONTAN, Professeur ..... *Juges*
DUBARRY, Agrégé ..... *Juges*
BERGOUIGNAN, Agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1951

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538106_0054

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1948-1949 — N° 136

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'HÉPATITE RHUMATISMALE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Juillet 1949

PAR

Jean-Marie-Antoine-Armand JAVELLE

Elève du Service de Santé de la Marine
Licencié ès Sciences
Interne des Hôpitaux
Médaille d'argent des Hôpitaux
Diplômé de Médecine Coloniale, de Médecine Aéronautique, d'Hygiène, et de Médecine du Travail

Né à NANTUA (Ain), le 5 Aout 1924.

Examinateurs de la Thèse

AUBERTIN, Professeur ..... *Président*
FONTAN, Professeur ..... } *Juges*
DUBARRY, Agrégé ..... } *Juges*
BERGOUIGNAN, Agrégé ..... } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE RENÉ SAMIE
21-23, rue Teulère

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. PORTMANN.
ASSESSEUR : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, H. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale et gynécologie.	MASSÉ.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.
Hygiène et clin. de la Tubercul.	PIÉCHAUD.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.

	MM.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT.
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT.
Médecine coloniale et clinique des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA.
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET.
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales) ; — DUFOUR (Anatomie) ; MESNARD (Pharmacie).

MAITRE DE CONFÉRENCES :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	N.
Physiologie	N.
Médecine générale	BROUSTET
id.	SARIC.
id.	DUBARRY.
id.	F.-J. TRAISSAC.
id.	BERGOUIGNAN.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Chirurgie générale	N.
id.	MAGENDIE.
id.	POUYANNE.
id.	LAUMONIER.
id.	CHAVANNAZ.
Chimie biologique	TAYEAU.
Obstétrique	N.
id.	MAHON.

	MM.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Physique médicale	N.
Chimie générale pharmaceutique et toxicologie	N.
Histoire naturelle médicale et parasitologie	N.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE.
Electroradiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomatologie	MARONNEAUD

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MAGENDIE.
Accouchements	N.
Puériculture	PERY.
Urologie	N.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Ophtalmologie	N.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	N.

	MM.
Botanique	GOLSE (René).
Cryptogamie	N.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE.
Bactériologie	MOUREAU.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	NEUZIL.
Parasitologie et biologie appliquée	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MES FRÈRES

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS ET CAMARADES D'ÉTUDES

A Monsieur le Médecin Général
de Deuxième Classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Colonies
Commandeur de la Légion d'honneur
Médaille de la Résistance
Croix de guerre

A Monsieur le Médecin en Chef
de Première Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine et des Colonies
Officier de la Légion d'honneur
Officier d'Académie
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Médaille d'Argent de l'Education Physique

A TOUS MES PROFESSEURS
DE L'ÉCOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTÉ
DE LA MARINE ET DES COLONIES

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX
DE DIJON ET DE BORDEAUX

A Monsieur le Professeur Agrégé BERGOUIGNAN

Médecin des Hôpitaux
Croix de guerre

A Monsieur le Professeur Agrégé DUBARRY

Membre correspondant de la Société de Gastro-Entérologie
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Enfants
Médecin des Hôpitaux
Officier d'Académie

A Monsieur le Professeur AUBERTIN

Professeur de Médecine Expérimentale
Médecin des Hôpitaux
Officier de l'Instruction Publique
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Témoignage de ma reconnaissance et de mes sentiments respectueux.

INTRODUCTION

La maladie de Bouillaud, entité clinique aujourd'hui bien définie, doit son nom à celui qui, le premier, en 1836, dans son ouvrage sur *le Rhumatisme* isola d'un groupe confus d'affections diverses un syndrome autonome et spécifique.

Les idées ont évolué depuis cette époque où l'on considérait les manifestations articulaires de cette maladie comme primordiales et essentielles, susceptibles secondairement de se compliquer de localisations cardiaques.

Car, peu à peu, on constatait la fréquence des formes abarticulaires, dans le tableau clinique desquelles l'atteinte cardiaque était constante, l'atteinte articulaire accessoire, voire même absente.

Le rhumatisme articulaire aigu cédait bientôt la place à la maladie rhumatismale.

Au cours de ces dernières années, après la longue succession de travaux et publications anatomiques, cliniques ou thérapeutiques, la maladie rhumatismale se présentait comme une affection autonome, bien isolée, ayant pour critère anatomo-pathologique : le nodule d'Aschoff, pour facteur de pronostic : la localisation cardiaque, et pour thérapeutique spécifique : le salicylate de soude. Seule l'étiologie restait et reste encore discutée ; mais de plus en plus, la théorie allergique semble supplanter les autres théories infectieuses ou diathésiques.

Et nous en arrivons à la conception actuelle que nous ne saurions mieux résumer que LUTEMBACHER lui-même. Cet auteur, dont les travaux sur la maladie de Bouillaud sont considérables, écrit notamment :

« S'il est vrai que la maladie rhumatismale n'est pas une maladie articulaire compliquée de cardiopathie, ce n'est pas, à l'inverse, une maladie cardiaque compliquée d'arthropathie allergique.

» Les lésions cardiaques n'ont pas de prééminence, elles sont de même ordre que les autres. Le rhumatisme vrai est une maladie générale comportant des déterminations cardiaques, articulaires, pulmonaires, hépatiques, nerveuses, les lésions spécifiques se rencontrant dans tous les tissus. »

Nous ne retiendrons parmi ces formes viscérales que les manifestations hépatiques de la maladie rhumatismale ; leur intérêt réside dans le petit nombre de travaux dont elles ont été l'objet jusqu'alors, le médecin ne s'arrêtant pas en général sur l'état du foie au cours des maladies de Bouillaud.

L'observation, dans le Service de M. le Professeur AUBERTIN, de plusieurs enfants atteints de maladies rhumatismales et présentant souvent une atteinte hépatique cliniquement plus ou moins évidente, nous a incité à essayer d'établir quel est au juste le rôle joué par l'hépatite rhumatismale dans le cadre général de la pathologie.

Cette hépatite rhumatismale, nous l'étudierons d'abord dans son ensemble, sous ses différents aspects cliniques et nous appuyant sur quelques observations. Puis nous envisagerons successivement ses rapports avec l'acidocétose salicylée et avec les troubles de la coagulation. Et nous terminerons par un rapide aperçu de la thérapeutique à mettre en œuvre pour lutter contre l'atteinte du foie.

Au cours de cette étude, nous constaterons à chaque instant l'interrelation étroite de deux mécanismes qu'il est difficile de dissocier : d'une part, le rôle joué par l'atteinte directe du foie par le processus rhumatismale et, d'autre part, l'action du salicylate qui, agissant comme toxique du parenchyme hépatique, entraîne des perturbations fonctionnelles de cet organe.

Nous y associerons un troisième mécanisme : c'est le facteur de stase hépatique, relevant le plus souvent d'une myocardite rhumatismale, ce qui complique encore l'aspect général du problème.

LES HÉPATITES RHUMATISMALES

I. — Considérations générales.

L'hypothèse d'une hépatite rhumatismale semble résider dans les essais d'interprétation des accidents salicylés au cours de traitements de maladies de Bouillaud.

Quoique le salicylate de soude soit, en général, bien toléré par l'organisme, surtout depuis qu'on lui associe systématiquement du bicarbonate de soude, il est cependant de plus en plus courant de voir apparaître des signes d'intolérance à cette médication.

On a cherché à expliquer ces troubles de l'organisme par l'action salicylée et on a invoqué tour à tour : les doses, les modes d'administration, les voies d'absorption et le régime associé ; nous y reviendrons dans le chapitre suivant, mais ces tentatives d'explications restent insuffisantes.

On s'est alors tourné vers l'agent récepteur, l'organisme, et on a supposé que ce dernier était en état de moindre résistance au moment de la médication salicylée. Le barrage qu'il élève devant tous les corps étrangers ou toxiques, en un mot ses fonctions antitoxiques, seraient dépassées. Parmi les organes qui régissent ces fonctions, le foie est certainement l'organe essentiel, d'où l'hypothèse d'une insuffisance hépatique présalicylée.

Mais il fallait expliquer cette insuffisance hépatique et lui trouver une étiologie vraisemblable. On a cité dans les antécédents de rhumatisants des tares hépatiques antérieures telles que : paludisme, ictères infectieux bénins ou graves (Janbon, Bertrand et Izarn), hépato-néphrites ou alcoolisme, mais comment concevoir le mécanisme de cette insuffisance dans le cas d'enfants qui sont le plus fréquemment atteints par la maladie de Bouillaud, qui y associent des troubles hépatiques et chez qui on ne retrouve aucun antécédents pathologique ayant pu léser le parenchyme hépatique.

Il ne reste qu'une hypothèse : celle de l'atteinte du foie par le processus rhumatismal lui-même, c'est-à-dire celle de l'hépatite rhumatismale.

Les preuves de cette hépatite ont été fournies par la clinique et par l'étude microscopique :

a) *Cliniquement.* — Parmi les signes généraux de la maladie rhumatismale, il faut retenir surtout l'étude des urines. Celles-ci, rares et concentrées en général, peuvent contenir de l'urobiline et de l'albumine, mais on a constaté fréquemment de l'acétonurie et de la glycosurie qui signent la participation hépatique et qui imposent une analyse complète des urines avant tout traitement salicylé.

Dans quelques cas, LUTEMBACHER a observé de l'acétonurie le deuxième jour du traitement et il estime qu'elle ne peut être attribuée au salicylate, sans une action préalable de la maladie de Bouillaud sur le foie ; il confirme d'ailleurs cette opinion en constatant la disparition de l'acétonurie sous l'action prolongée de la médication.

Le syndrome sanguin est lui aussi très net : outre les manifestations cliniques telles qu'épistaxis, purpura, sur lesquelles nous insisterons plus longuement, on note fréquemment de l'acidose avec chute de la réserve alcaline chez des rhumatisants non encore traités.

b) *Au point de vue anatomopathologique.* — LUTEMBACHER, dans de nombreuses études anatomiques de foies rhumatismaux, signale que le trouble essentiel est constitué par une dégénérescence graisseuse de l'organe, plus ou moins homogène, réalisant l'aspect bigarré caractéristique. La cytolyse cellulaire est très accentuée, seule la zone périportale semble très souvent épargnée, mais l'ensemble du lobule revêt un aspect congestif intense. Les nids lymphocytaires sont très rares et l'auteur n'a jamais rencontré de nodules rhumatismaux spécifiques.

Par contre, JANBON (de Montpellier) et ses collaborateurs publient une observation d'un malade chez lequel une ponction-biopsie du foie a révélé deux îlots inflammatoires, stades initiaux de nodules d'Aschoff.

Récemment, CARLES, dans sa thèse expérimentale sur le rôle de l'allergie dans la maladie de Bouillaud, révèle qu'au niveau du foie de lapin mis en état d'allergie, les espaces de Kiernan sont le siège d'une importante infiltration lymphoïde et les cellules hépatiques sont à plusieurs noyaux dont certains en voie de pycnose.

II. — LES DIFFÉRENTS TESTS D'ÉTUDES.

L'idéal serait de pouvoir suivre à intervalles réguliers et de comparer le fonctionnement du foie au cours de la maladie par des « instantanés hépatiques » successifs. Il faudrait en particulier établir un bilan rapide avant tout traitement, puis suivre les modifications de ce bilan en cours de traitement afin d'essayer de dissocier l'action du rhumatisme de celle du salicylate.

Mais, d'une part, il est très difficile actuellement de rencontrer des maladies rhumatismales à leur début sans qu'elles n'aient déjà reçu quelques doses de salicylate et, d'autre part, la réalisation sur le plan pratique de ces « instantanés » se révèle souvent très compliquée ; nous y reviendrons lors de nos observations cliniques.

Les examens de laboratoire sont très variés, car les fonctions du foie sont multiples et il est difficile d'obtenir une vue d'ensemble de son fonctionnement.

Outre l'examen complet chimique et cytobactériologique des urines, déjà mentionné, il convient d'insister sur la valeur des constantes sanguines et sur l'importance des épreuves fonctionnelles.

a) *Constantes.* — La vitesse de sédimentation a une grande valeur dans la maladie rhumatismale. Il en est de même de la formule sanguine, de l'azotémie et de la glycémie. Mais sont d'une importance capitale pour l'évolution du processus au niveau du foie : la protidémie, la réserve alcaline et surtout la prothrombinémie.

Associons à ces épreuves courantes : le thymol-test au test de MAC LAGAN et le dernier né : le test à la céphaline-

cholestérol au test de HANGER. Ces deux tests sont basés sur les modifications du sérum mis au contact de certaines substances ou antigènes.

Ils sont régulièrement négatifs chez les individus normaux ; mais dans tous les cas d'atteinte du parenchyme hépatique, ils sont positifs et en général le degré de floculation reflète la gravité de l'atteinte. Ajoutons qu'ils donnent des résultats parallèles.

Ces réactions sont positives dans les hépatites infectieuses ou toxiques, les ictères catarrhaux et les cirrhoses au début ; dans les autres troubles hépatiques (abcès, néoplasme, ictères par rétention, cirrhose terminale) elles sont négatives.

Mais devant la spécificité du test de HANGER, les observations de KISSANE et CHARLE relatant sa positivité dans de nombreux cas de cardiopathies rhumatismales, permettent d'affirmer l'atteinte hépatique, sans pouvoir cependant dissocier dans l'hépatomégalie ce qui appartient au foie rhumatismal et au foie de stase.

Enfin, pour être complet, il faudrait, comme le fait remarquer VARAY, établir le cholémogramme de CHABROL (bilirubine, cholestérol, sels biliaires), le taux de phosphatases alcalines et le brom-sulfo-phtaléine-test.

b) *Epreuves fonctionnelles.* — Pour LUTEMBACHER et GALLIMARD, le trouble du métabolisme des glucides est capital dans la maladie rhumatismale, d'où l'importance qu'ils attachent à la galactopexie. La galactosurie initiale serait la preuve indéniable de l'hépatite rhumatismale et toute galactopexie déficiente signerait l'atteinte du foie.

Nous verrons que pour eux cette méthode apporte la preuve, avant la médication, de la localisation hépatique de la maladie et atteste aussi la guérison de l'hépatite après salicylate.

Mais ils compliquent encore le problème en associant aux troubles du foie des troubles du pancréas ; d'où la nécessité de rechercher les tests d'insuffisance pancréatique (hyperglycémie provoquée et test de l'activité lipasique) qui rendraient toute étude systématique très difficile.

Enfin, citons l'épreuve du rose bengale qui a une grande importance.

III. — L'hépatite rhumatismale clinique.

Elle se manifeste sous deux aspects essentiels : l'hépatomégalie de stase qui résulte d'une atteinte cardiaque sévère et l'hépatite ictérigène qui signe par ses manifestations cliniques une atteinte grave du foie. La première est fréquente, la seconde exceptionnelle.

a) *Les hépatomégalies de stase.* — Le problème est particulièrement difficile, car il faudrait pouvoir dissocier l'élément purement passif (stase cardiaque) de l'élément actif (hépatite infectieuse).

Les manifestations cliniques de ce genre de maladie sont très marquées : l'hépatomégalie s'observe au cours d'atteintes cardiaques sévères, et spécialement au cours de myocardites. L'élément infectieux est alors dépassé par l'élément mécanique, la myocardite (et le plus souvent la sténose mitrale) créant une asystolie qui peu à peu détermine une stase hépatocave.

Ce sont des malades fébriles, pâles et abattus, dont la dyspnée et la cyanose dominent tout le tableau ; c'est une véritable soif d'air qui s'accuse à chaque mouvement et qui prend le type de l'orthopnée. Apparaissent secondairement sueurs, érythèmes et parfois œdèmes et troubles urinaires.

A l'auscultation, on note des souffles variés, un bruit de galop et de la tachy-arithmie. La tension artérielle est effondrée. Les signes pulmonaires consistent en râles aux bases, état congestif et même crises d'œdème aigu ou syndrome liquidien.

Le tableau est souvent dramatique : à un degré moindre, nous l'avons observé chez une de nos malades qui présentait le gros foie douloureux de stase.

Ce gros foie peut s'accompagner de troubles fonctionnels : glycosurie, acétonurie et galactopexie déficiente.

D'autre part, les travaux de KISSANE et CHARLE ont montré que le test de HANGER était positif dans 72 % des cas (sur 136 malades atteints de rhumatisme cardiaque) et dans 90 % des cas, lorsque l'atteinte du cœur revêtait le tableau de fibrillation auriculaire ou de block total.

Tout ceci, joint à l'intolérance complète de ces malades pour le salicylate conduirait à penser qu'il y a autre chose qu'un phénomène purement congestif et réactionnel de la glande hépatique.

Au cours de ses études histologiques, LUTEMBACHER a montré que dans ce cas des coupes au niveau du foie révélaient une intrication de deux phénomènes : l'aspect du foie de stase d'abord, sous sa forme de foie muscade, avec turgescence des capillaires refoulant les travées hépatiques et l'aspect du foie rhumatismal ensuite, sous sa forme de foie bigarré avec dégénérescence graisseuse et cytolyse.

Donc la stase n'est pas tout, il existe aussi une lésion du parenchyme hépatique.

L'importance de ces phénomènes s'accroît quand on envisage la thérapeutique à suivre ; les tonicardiaques s'imposent et donnent souvent des résultats. Mais faut-il donner du salicylate ? D'une part, étant en général très mal supporté, il accroît l'intolérance hépatique et favorise la stase. D'autre part, il est indispensable pour modifier l'évolution de la myocardite et de l'insuffisance cardiaque. Ceci prouve la complexité du problème.

Pour certains, le salicylate inhiberait la fonction glycogénique du foie et les réserves en glycogène du myocarde diminuant, il faudrait prescrire le régime glucose-insuline.

Enfin, signalons l'importance qu'ont attachée certains au déséquilibre histamine-tyramine dans la pathogénie de ces phénomènes et la thérapeutique vasomotrice qu'ils ont préconisée.

De tout ceci, retenons l'association vraisemblable au niveau du foie de phénomènes congestifs à la fois actifs et passifs.

b) *Les hépatites ictérigènes.* — L'apparition d'un ictère ou d'un syndrome ictérigène au cours de la maladie rhumatismale est exceptionnelle et les observations en sont rares.

Cependant, GAUSSEL, au début de ce siècle, a publié deux cas d'ictère chez des rhumatisants, l'un brutal, par rétention, et l'autre survenant chez un malade qui avait déjà présenté des crises antérieures.

A ce propos, cet auteur posait déjà le problème de l'ictère et du rhumatisme et essayait d'étudier leurs rapports. Il éliminait la possibilité d'une coïncidence, retenait celle d'une réaction hépatique due à des troubles gastro-intestinaux et se penchait sur l'étiologie infectieuse. Pour lui, deux hypothèses étaient à retenir : ou bien le virus rhumatismal crée l'ictère, ou bien le rhumatisme prédispose à l'invasion du cholédoque par les microbes intestinaux, favorisant ainsi une infection secondaire.

Puis, dans un rapport détaillé, il soulève la question de l'origine digestive du rhumatisme articulaire aigu. Rappelant les travaux de MONNERET qui publia quinze observations de rhumatismes associés à un ictère, il constate le parallélisme entre les crises de foie et les crises articulaires et se demande même si l'ictère essentiel n'est pas dû à la maladie rhumatismale, en dehors de toute manifestation arthropathique. C'était aller un peu loin.

CROUZON et LE PLAY citent également un cas de rhumatisme articulaire compliqué d'hépatite. C'est un éthylique qui, lors d'une crise, quelques jours après l'institution du traitement salicylé, présente un ictère pleiochromique caractéristique, avec temps de coagulation très augmenté et anémie importante. Ces phénomènes disparurent progressivement, mais plus lentement que les manifestations articulaires.

GRENET signale deux cas d'ictère typique avec pigments et sels biliaires dans les urines et décoloration des matières.

Lors de notre passage dans le Service de M. le Professeur AUBERTIN, nous avons suivi un cas où l'élément hépatique a dominé toute l'évolution de la maladie.

Il s'agit du jeune N... (S.), âgé de 6 ans, qui entre au Service pour rechute de maladie rhumatismale.

Cette affection a débuté en avril 1948 et lors de son hospitalisation le 21 août de la même année, on constate qu'elle s'accompagne de lésions cardiaques et d'hépatite avec intolérance salicylée complète.

Depuis plusieurs semaines, en effet, le jeune malade présente, outre ses poussées articulaires et son état fébrile, une dyspnée fréquente et des vomissements abondants qui suivent l'absorption de salicylate et ont conduit les médecins à remplacer ce médicament par du pyramidon.

A son entrée, on se trouve en présence d'un enfant pâle, anémié et fatigué, qui n'a pas absorbé de salicylate depuis vingt jours environ.

Mais ce qui frappe à l'examen, ce sont les signes d'hépatite : subictère, circulation collatérale et foie augmenté de volume, débordant largement les fausses côtes. La rate est grosse également et l'examen d'urines révèle, outre la coloration foncée, de l'urobiline et des sels biliaires.

L'atteinte cardiaque se manifeste par un roulement présystolique et un souffle systolique de la pointe.

Un premier bilan confirme tous ces troubles ; la galactopexie est très délicate, l'azote résiduel augmenté et on note une certaine anémie avec T.S. : 1' et T.C. : 8'.

Le traitement institué comprend, outre le pyramidon, de l'insuline, du ficarmone et de l'électrargol.

Dans les jours qui suivent, l'état général s'améliore, le subictère disparaît ; seule une éruption médicamenteuse vient troubler l'évolution.

Au mois d'octobre, le foie est encore percutable, mais a diminué de volume et n'est plus douloureux.

Le 15, on essaie à nouveau le salicylate, mais dyspnée et cyanose apparaissent, obligeant à suspendre définitivement cette médication.

Un bilan hépatique pratiqué avant son départ montre une nette amélioration et le 10 novembre le malade quitte le Service, complètement rétabli.

Ainsi, pour ce malade, la note hépatique a dominé toute la maladie.

L'apparition de l'hépatite ictérigène, dans les quelques cas décrits, s'est toujours révélée très variable : tantôt précédant les arthropathies, tantôt les accompagnant ou même, comme dans l'observation précédente, leur succédant.

Date	*23/8*	*12/9*	*22/9*	*28/9*	*29/10*	*5/11*
Sédimentation	16		45	20	37	
Formule sanguine.						
Hémoglobine ...	60 %	76 %		80 %	80 %	
Globules rouges..	2.580.000	3.600.000		3.400.000	4.060.000	
— blancs..	8.800	8.200		7.800	7.600	
Polynucléaires ...	42 %	44 %		57 %	54 %	
Glycémie						0,90
Rose Bengale					0	0
Urée	0,28	0,20		0,28		0,30
N uréique	0,13	0,09		0,13		0,14
N total	0,41	0,38		0,41		0,40
N résiduel.....	0,28	0,29		0,28		0,26
Prothrombine		100 %				
Galactosurie provoquée :						
Echantillon 1 ...	0,412				1,03	0,45
— 2 ...	4,02				1,30	0
— 3 ...	3,60				0,40	0
— 4 ...	0,045				traces	0
Total.....	8,077 g.				2,73 g.	0,45 g.
Urines :						
Cytologie	leucocytes cellules épithél.	rares poly.				
Albumine	traces	0,03	0	0		0
Glucose	traces	0	0	0		0
Acétone	0	0	0	0		0
Urobiline.....	+	+	traces	0		présence
Pigments bil.....	0	0	0	0		0
Sels bil.	traces	traces	traces	+		0

Dans les antécédents, on cite parfois, chez ces malades, de l'éthylisme, mais en règle générale on ne trouve rien.

Le tableau clinique est celui d'un ictère plus ou moins évident à l'examen, mais toujours décelable au laboratoire. Le fait essentiel, c'est le parallélisme entre les poussées articulaires et la recrudescence des signes d'intolérance

hépatique, ce qui prouve leur relation étroite. On n'a jamais pu apporter la preuve thérapeutique, car le salicylate est toujours très mal supporté par les malades.

Néanmoins, le pronostic en est réservé et la thérapeutique basée sur un régime sévère, des antiseptiques, tels que le calomel, des extraits hépatiques et enfin du glucose-insuline.

Il y a intérêt à suspendre la médication salicylée qui, malgré son action cholagogue, pourrait être à l'origine d'une dyspepsie médicamenteuse.

Ce rapide aperçu montre encore la participation du foie dans le rhumatisme ; cette observation en est un témoignage, de par l'intensité des manifestations cliniques observées.

Citons, pour terminer, l'opinion de HENCH (de Rochester) ; cet auteur a montré qu'un rhumatisant devenant ictérique subit une amélioration rapide et importante. LAFONT le confirme en publiant un cas de rhumatisme chez lequel des coliques hépatiques à répétition coïncident avec les recrudescences douloureuses. Or la disparition des douleurs a coïncidé avec celles des crises hépatiques.

Ainsi existerait-il des localisations rhumatismales tantôt viscérales, tantôt articulaires, dues à des aiguillages variables sur les différentes voies d'élimination. Une crise hépatique pourrait être alors considérée comme l'équivalent d'une crise articulaire.

Que penser de tout ceci, sinon que le problème pathogénique et évolutif reste entier.

IV. — L'HÉPATITE RHUMATISMALE LATENTE OU HÉPATISME RHUMATISMAL.

Cet hépatisme est rarement recherché par le clinicien, car de par sa définition même, il reste longtemps insoupçonné, mais — et c'est ce qui peut en faire son danger — il retentit peu à peu sur le malade et se trouve fréquemment à l'origine de troubles inexpliqués, tels qu'intolérance au salicylate et manifestations hémorragiques.

a) *Nature du problème.* — Malgré l'évolution des idées sur la maladie rhumatismale que l'on considère de plus en plus comme une maladie générale à retentissement articulaire, on avait jusqu'alors négligé de s'intéresser au foie, pensant que cet organe n'était amené à jouer qu'un rôle de second plan.

En effet, les traités classiques de médecine ne mentionnent pas la possibilité de son atteinte directe ou indirecte par le rhumatisme. C'est ainsi qu'on peut lire, dans l'ouvrage de BEZANÇON et GASTINEL : « Les complications d'origine hépatique ne font pas partie du cortège symptomatique habituel du rhumatisme. »

Il est certain que si, malgré tout, ces « complications hépatiques » existent, elles ne se manifestent en général pas d'une façon éclatante, mais surviennent à l'état latent, ce qui peut expliquer l'ignorance qu'on en a eu jusqu'au jour où des techniques modernes de laboratoire ont permis de les étudier.

C'est ainsi que dernièrement, BINGEN et SCHILTE ont décrit chez certains de leurs rhumatisants, des signes d'atteinte hépatique à type d'urobilinurie ou de galactosurie déficiente. De même, nous avons vu que KISSANE et CALL, étudiant des rhumatismes compliqués de cardiopathies, avaient trouvé une proportion considérable de malades chez lesquels le test de HANGER était positif.

Mais les travaux les plus importants sont certainement ceux de LUTEMBACHER et GALLIMARD pour qui les lésions hépatiques au cours des maladies rhumatismales sont extrêmement fréquentes, presque la règle, ils estiment qu'en plus du foie, le pancréas est touché lui aussi, si bien qu'on doit parler d'hépato-pancréatite rhumatismale. La conséquence de ces troubles réside dans des perturbations plus ou moins marquées de la fonction glycogénique du foie, et par là de tout le métabolisme des glucides ainsi que de sa fonction antitoxique.

Le plus souvent, il faut étudier attentivement le malade, lui faire une série de dosages ou examens urinaires et sanguins (et parmi eux l'épreuve de la galactosurie provo-

quée est primordiale) ; on découvrira alors que le parenchyme hépatique n'est pas indemne comme on l'aurait cru bien au contraire.

D'ailleurs l'autopsie, quand elle est faite, confirmera toujours les données biologiques.

La question de la pancréatite rhumatismale dépasse le cadre de cette étude ; les auteurs pensent qu'on devrait utiliser systématiquement les tests d'insuffisance pancréatique externe et interne et citent à ce propos l'observation d'un malade atteint de pancréatite aiguë et publiée par CLANEL et GUICHARD : le tableau net de pancréatite brutale dont la nature rhumatismale a été prouvée par l'efficacité du traitement salicylé et par l'installation secondaire d'un rétrécissement mitral. En réalité, de telles observations sont exceptionnelles dans la littérature et il ne semble pas nécessaire de faire des bilans pancréatiques systématiques qui, d'une façon générale, se révéleraient normaux.

Par contre, l'étude des rapports du diabète avec la maladie rhumatismale offre plus d'intérêt. LUTEMBACHER cite des cas de diabète vrai chez des rhumatisants qui ont guéri après administration de salicylate. Il reconnaît toutefois que ces cas sont très rares et qu'il faut plutôt parler de parabiabètes rhumatismaux. C'est l'opinion de LABBÉ qui constate le plus souvent des glycosuries, mais sans hyperglycémie. Ces auteurs rejoignent ainsi, au travers de cette question du diabète, celle de l'hépato-pancréatite rhumatismale.

M. le Professeur AUBERTIN a soigné un enfant diabétique qui présentait une maladie de Bouillaud extrêmement sévère. Par le repos et le salicylate, il a parfaitement guéri de son rhumatisme et grâce à l'insuline et au régime, son diabète ne s'est pas aggravé.

Que penser de cette hépatite rhumatismale latente ? Faut-il la rejeter systématiquement comme beaucoup d'auteurs et ne lui attribuer aucun rôle dans la pathologie des accidents de la maladie de Bouillaud, ou au contraire faut-il

la mettre au premier plan et lui faire jouer un rôle primordial ?

Nous avons, dans ce but, recueilli dans le Service de M. le Professeur AUBERTIN plusieurs observations d'enfants atteints de maladie rhumatismale chez qui des « instantanés hépatiques » successifs ont été pratiqués, tout au long de leur séjour à l'Hôpital dans la règle : avant et après chaque traitement salicylé.

Ces « instantanés hépatiques », nous avons déjà vu comment ils étaient conçus ; insistons encore sur la valeur, au point de vue urinaire, de la galactosurie, de l'urobiline, de l'acétone et des pigments et sels biliaires, au point de vue sanguin, de l'azote résiduel, du taux de prothrombine, du rose bengale, de la réserve alcaline et du thymol-test.

Le test de HANGER, chez tous ces malades, n'a pu être pratiqué que très tardivement à cause des difficultés rencontrées pour l'obtention de l'antigène céphaline-cholestérol nécessaire à la technique de la réaction. Aussi les quelques résultats obtenus ne peuvent-ils être retenus comme base d'études, car les dosages effectués s'adressaient à des malades convalescents et furent constamment négatifs.

b) *Observations* :

OBSERVATION I

Le jeune B... (G.), âgé de 9 ans, entre au Service le 29 novembre 1948 pour douleurs articulaires.

Cet enfant est malade depuis quinze jours, durant lesquels il a présenté de la toux, une angine et de la température qui se sont accompagnées bientôt de douleurs au niveau de la jambe et d'un mauvais état général, avec asthénie et anorexie.

A son entrée, il se plaint de douleurs polyarticulaires, prédominant aux genoux, chevilles et poignets, fugaces, intermittentes et s'accompagnant de fluxion légère et de rougeur.

Cet enfant est pâle, inactif et fébrile (38°5-39) ; dans ses antécédents, on ne relève rien d'anormal.

A l'examen, on réveille une sensibilité extrême à la palpation des articulations atteintes.

L'examen des différents appareils ne révèle rien d'anormal si ce n'est, au point de vue cardiaque, un premier bruit assourdi et

Date	*1/12*	*8/12*	*16/12*	*29/12*	*8/1* (av. S.)	*17/1* (ap. S.)	*25/1* (av. S.)	*3/2* (ap. S.)
Sédimentation ..	131				3	4	9	6
Form. sanguine :								
Hémoglobine ..					40 %	85 %	80 %	80 %
Globules rouges	4.080.				4.600.	4.540.	4.300.	4.448.
— blancs	15.200				12.800	13.200	7.400	9.400
Polynucléaires..	80 %				69 %	77 %	61 %	64 %
Glycémie	0,70		1,05	1	1,80	0,80	1,35	1,10
Réserve alcaline	61 %	73 %	45 %	37 %	50 %	37 %	63 %	42 %
Rose bengale ...		3 %	1 %	1 %		0 %	0 %	0 %
Urée	0,50	0,45	0,50	0,52	0,30	0,48	0,25	0,50
N uréique	0,23	0,21	0,23	0,24	0,13	0,13	0,11	0,23
N total	0,40	0,50	0,35	0,50	0,25	0,37	0,40	0,42
N résiduel.....	0,17	0,29	0,12	0,26	0,12	0,24	0,29	0,19
Prothrombine ...					32 %	30 %	29 %	30 %
Thymol-test	+ 92	+ 15		+ 12,3	+ 15,3	+ 19	+ 15	
Galactosurie provoquée :								
Echantillon 1....		0,25	0,28		0,63	1,85	2,038	0,35
— 2....		0,46	—		traces	0,22	traces	0,09
— 3....		0,35	0,18		traces	0,09	traces	—
— 4....		—	0,47		0	traces	—	—
Total.....		1,66 g.	0,93 g.		0,63 g.	2,52 g.	2,038 g.	0,44 g.
Urines :								
Cytologie.....	0	0	0		0	0	0	0
Albumine	0,15	traces	0		0	0	0	0
Glucose	0	traces	1,50		0	1	traces	traces
Acétone	traces	0	0		0	0	0	0
Urobiline	+	0	traces		0	—	traces	—
Pigments	0	0	0		0	—	0	—
Sels bil.	+	0	0		0	0	traces	—

surtout au point de vue abdominal, un foie nettement percutable, s'étendant du 6e espace intercostal à un travers de doigt au-dessous des fausses côtes, sur la ligne mamelonnaire.

Un bilan hépatique pratiqué aussitôt montre une déficience générale avec deux points particuliers à noter : un thymol-test à 92 et, fait capital, des traces d'acétone dans les urines.

Le traitement à base de salicylate (6 grammes par jour en capsules glutinisées) est institué ; mais quelques jours après, on est obligé d'abaisser les doses à 4 grammes, puis de passer au pyramidon (0,90 gr.), car le petit malade présente des signes d'intolérance : vomissements d'abord, puis dyspnée avec bradypnée inspiratoire.

L'état du foie est surveillé périodiquement avant et après les cures salicylées et montre, malgré certaines variations, une amélioration notable (v. tableau ci-joint).

On lui administre alternativement du salicylate pendant six jours et du pyramidon pendant quatre jours.

L'apyrexie s'installe et le malade quitte le Service guéri, ne présentant plus aucun signe clinique de maladie rhumatismale.

En résumé. — Maladie rhumatismale chez un enfant sans antécédents, ayant présenté une hépatomégalie clinique, des signes d'insuffisance hépatique nets et qui, après quelques accidents d'intolérance, a fort bien supporté sa médication qui lui a permis de quitter le Service dans d'excellentes conditions.

Observation II

Il s'agit du jeune C... (Ci.), âgé de 10 ans 1/2, entré au Service le 3 novembre 1948 pour maladie rhumatismale.

C'est un jeune sourd-muet qui, dès le mois d'août de la même année, a présenté des arthralgies prédominant aux genoux et aux chevilles, créant ainsi une difficulté de la marche considérable.

Localement, les articulations étaient douloureuses et tuméfiées. Du point de vue général, une température légère avait accompagné une asthénie progressive.

Avant son arrivée, un traitement salicylé avait été ordonné dès le mois d'octobre, traitement bien supporté dans l'ensemble, malgré une accentuation de l'inappétence.

Cet enfant, bien portant jusqu'alors, est légèrement fébrile et l'examen d'entrée montre des articulations libres, non douloureuses ; seule la colonne cervicale est sensible à la percussion.

L'appareil digestif révèle un foie augmenté de volume, percutable sur la ligne mamelonnaire.

Un instantané hépatique immédiat se révèle sensiblement normal, par contre, par la suite, apparaîtront des signes d'atteinte du paren-

Date	*5/11*	*19/11*	*10/12*	*25/12*	*8/1* (av. S.)	*17/1* (ap. S.)	*25/1* (av. S.)	*4/2* (ap. S.)
Sédimentation .	30		15		4	6	6	5
Formule sanguine :								
Hémoglobine .	80 %	80 %	65 %		90 %	90 %	85 %	80 %
Glob. rouges..	4.220.	3.880.	4.160.		4.760.	4.200.	4.360.	4.160.
— blancs .	10.800	10.400	6.000		10.200	15.600	10.400	12.200
Polynucléaires.	63 %	71 %	56 %		60 %	57 %	60 %	60 %
Glycémie.....			1,20	1,60	1,40	0,79	1,05	0,82
Réserve alcaline.		49 %	60 %	40 %	52 %	40 %	65 %	40 %
Rose bengale ..	0 %		0 %	1 %	2 %	0 %	0 %	
Urée	0,28	0,42	0,38	0,30	0,25	0,20	0,20	
N uréique	0,13	0,19	0,17	0,14	0,11	0,09	0,09	
N total.....	0,31	0,44	0,28	0,49	0,26	0,35	0,30	
N résiduel.....	0,18	0,25	0,11	0,35	0,15	0,26	0,21	
Prothrombine ..		60 %	60 %	50 %	30 %	30 %	32 %	
Thymol-test ...		+ 12	+ 13	+ 2,7	+ 7,5	+ 7,9	+ 30	
Galactosurie provoquée :								
Echantillon 1..		0,45	0,22	0,33	0,28	0,030	0,738	0,225
— 2..		—	—	0,12	—	0,067	—	0,125
— 3..		—	—	0,37	—	traces	—	0,24
— 4..		—	—	0,75	—	0,50	—	0,30
Total		0,45 g.	0,22 g.	1,59 g.	0,28 g.	0,597 g.	0,738 g.	0,960 g.
Urines :								
Cytologie	0		cylin.		0	0	0	0
Albumine	0		0	traces	traces	0,03	0	0
Glucose	0		1	1	traces	traces	0	traces
Acétone	0		0	0	0	0	0	0
Urobiline.....	0		+	0	traces	—	0	—
Pigments.....	0		0	0	0	—	0	—
Sels bil.....	0		0	0	0	—	0	

chyme hépatique (en particulier une mauvaise galactopexie et de l'urobilinurie), signes qui s'amélioreront progressivement.

Le traitement salicylé est mal supporté : des vomissements sont constatés, puis de la tachycardie (120), et enfin une bradypnée importante.

Les doses sont diminuées, le cycle pyramidon-salicylate institué et de l'insuline prescrite, sur la base de 10 unités par jour.

Les troubles ayant régressé et le malade s'améliorant, il repart en excellente santé.

En conclusion. — Maladie rhumatismale déjà traitée depuis un mois ou deux par le salicylate, présentant à son arrivée une hépatomégalie évidente, un bilan hépatique fonctionnel peu altéré, mais ayant constitué secondairement un syndrome d'intolérance médicamenteuse associé à une déficience hépatique, lesquels ont régressé peu à peu, pour redevenir sensiblement normaux ; cependant au départ du malade « l'instantané » n'était pas revenu exactement *ad integrum*.

Observation III

C'est un jeune garçon de 9 ans, D... (J.), adressé au Service le 13 novembre 1948, par un préventorium de la région.

Depuis quatre ou cinq jours, il présente des douleurs polyarticulaires, localisées aux chevilles, genoux et hanches et coïncidant avec un mauvais état général.

A son entrée, il est fébrile (38°), pâle et très fatigué ; on ne relève aucun passé pathologique chez cet enfant.

A l'examen, les articulations sont douloureuses, mais ni rouges ni tuméfiées.

Le rhinopharynx est congestif et la langue saburrale.

L'auscultation du cœur révèle un souffle systolique de la pointe avec légère propagation vers l'aisselle, auquel s'associe un léger rythme mitral.

Par ailleurs, on ne note rien d'anormal ; le foie n'est ni sensible, ni augmenté de volume.

On prescrit aussitôt du salicylate (6 gr., puis 4 gr. par jour) associé à du pyramidon (0,90 gr.) entre les cures salicylées, et à de l'insuline (10 unités).

Des bilans hépatiques montrent une galactopexie insuffisante, mais le rose bengale et l'azote résiduel s'améliorent considérablement ; les autres examens subissent des modifications intermittentes.

L'état du malade est satisfaisant, seuls persistent le souffle systolique de la pointe et un souffle extracardiaque au foyer aortique. Il quitte le Service dans le courant de février 1949.

Date	*15/11*	*19/11*	*8/12*	*15/12*	*29/12*	*7/1* (av. S.)	*17/1* (ap. S.)	*25/1* (av. S.)	*4/2* (ap. S.)
Sédimentation		114		21		6	5	8	9
Formule sanguine :									
Hémoglobine.				8 %		90 %	85 %	85 %	85 %
Glob. rouges.	3.500.			4.300.		4.300.	4.100.	4.200.	4.420.
— blancs .	8.000			11.400		16.400	14.000	12.400	8.600
Polynucléaires	73 %[1]			67 %		64 %	67 %	61 %	60 %
Glycémie....	1,21			0,90	1,20	1,70	0,84	1,10	0,80
Rés. alcaline..			62 v.%	67 v.%	45 v.%	63 v.%	45 v.%	50 v. %	38 v.%
Rose bengale.			1 %	2 %	0 %	3 %	0 %	0 %	
Urée	0,25	0,40	0,30	0,35	0,28	0,20	0,38	0,40	0,20
N uréique ...	0,11	0,18	0,14	0,14	0,13	0,09	0,17	0,18	0,093
N total.....	0,39	0,36	0,31	0,25	0,27	0,14	0,60	0,55	0,243
N résiduel ...	0,28	0,18	0,17	0,11	0,14	0,05	0,43	0,37	0,15
Prothrombine.				100 %	48 %	39 %		42 %	42 %
Thymol-test .		+ 25			+ 9,7	+ 8	+ 17	+ 13	
Galactosurie provoquée :									
Echantillon 1.			2,55	1,60		1,36	1,07	0,912	1,70
— 2.			0,38	—		0,11	1,12	0,300	0,05
— 3.			—	0,75		0,11	traces	0,150	0,33
— 4.			—	0,30		0,20	traces	—	—
Total....			2,39 g.	2,65 g.		1,78 g.	2,19 g.	1,362 g.	2,08 g.
Urines :									
Cytologie...						0	0	0	0
Albumine ..	0,05		0	0		0	traces	0	0
Glucose ...	traces		traces	traces		0	traces	0	0
Acétone ...	0		0	0		0	0	0	
Urobiline ..	0		0	0		0	0	0	0
Pigments ..	0		0	0		0	0	0	0
Sels bil. ...	0		0	0		0	0	0	0

1. Anisocytose.

En conclusion. — Maladie rhumatismale prise au début, sans aucun signe clinique d'atteinte hépatique, mais ayant présenté des troubles

biologiques importants, révélés surtout par la galactopexie qui, contrairement à certaines épreuves telles que le rose bengale, ne s'est pas améliorée jusqu'à son départ.

Observation IV

Le jeune B... (Henri), âgé de 9 ans, vient à la consultation parce que, depuis un mois, il se plaint de douleurs variées à prédominance

Date	*31/1* (ap. S.)	*5/2* (ap. S.)	*15/2* (s. S.)	*30/3* (av. S.)	*6/4* (ap. S.)	*13/5* (ap. S.)	*27/5* (ap. S.)
Sédimentation (1re h.) ...	49	15	17	6	16	4	4
Formule sanguine :							
Hémoglobine.....	80 %	90 %	90 %		80 %	80 %	80 %
Globules rouges.....	4.580.	4.460.	4.560.		4.040.	4.260.	4.240.
— blancs	11.800	12.600	13.200		8.200	10.600	8.600
Polynucléaires	67 %	38 %	57 %		58 %	54 %	58 %
Glycémie	1,12	1,20	1,05	0,85	0,80	0,92	0,88
Réserve alcaline	76 v.	33 v.	46 v.	48 v.	38,5 v.	32,4 v.	32,8 v.
Rose bengale.....	0			néant	néant	néant	néant
Urée.....	0,18	0,30	0,25	0,30	0,25	0,30	0,20
N uréique.....	0,08	0,14	0,11	0,43	0,07	0,13	0,09
N total	0,29	0,32	0,30	0,14	0,24	0,37	0,32
N résiduel	0,16	0,18	0,19	0,29	0,17	0,24	0,23
Prothrombine.....	42 %	32 %	60 %	85 %	100 %	80 %	70 %
Thymol-test			65 U.	30 U.	8 U.	10 U.	8 U.
Galactosurie provoquée :							
Echantillon 1.....	0,08	0,25	0,72	2,95	néant	0,57	0,54
— 2.....	0,75	0,69	0	0,20	2,64	0,21	0,90
— 3.....	0,08	traces	0	0,20	3,44	—	traces
— 4.....	0,14	traces	0	0,80	0,14	0,13	traces
Total	1,05 g.	0,94 g.	0,72 g.	4,15 g.	7,22 g.	0,91 g.	1,44 g.
Urines :							
Cytologie	0	0	0	0	0	0	0
Albumine.....	0,08		0		0	0	0
Glucose.....	traces		0		traces	traces	traces
Acétone.....	0		0		0	0	0
Urobiline	+		+		0	0	0
Pigments	0		0		0	0	traces
Sels bil.	+		+		0	0	0

cervicale. Un traitement antialgique est demeuré sans résultat, les douleurs persistent.

On se trouve en présence d'un enfant pâle, peu développé, qui présente une attitude guindée : il tourne difficilement la tête et, pour se baisser, plie les genoux. De plus, il est fébrile.

On conseille l'hospitalisation et il est examiné le 22 janvier 1949 ; la raideur générale persiste. On découvre une légère cyphose dorsale ; de plus, les apophyses épineuses des premières cervicales sont très douloureuses. Les masses musculaires sont contracturées et les mouvements actifs et passifs sont très limités.

La cuti est négative, une graphie ne révèle rien d'anormal.

Le 28 janvier, malgré quelques jours de salicylate (3,50 gr. par jour), des douleurs articulaires apparaissent au niveau de la tibio-tarsienne gauche ; quant à la nuque, elle est toujours douloureuse.

L'auscultation cardiaque montre un souffle systolique râpeux de la région apexienne.

On ne trouve rien d'autre ; il n'y a pas d'antécédents.

Du salicylate est prescrit (6 gr.), puis du pyramidon. Le traitement est bien supporté, sauf un accident dyspnéique dans la journée du 2 février.

Des bilans hépatiques suivent l'évolution de l'affectation ; le parenchyme semble touché et on note surtout de l'urobiline, des pigments et sels biliaires dans les urines. Au point de vue sanguin : la réserve alcaline est basse ; quant à la prothrombinémie, elle s'améliore progressivement.

Le malade quitte le Service très amélioré.

Donc : maladie rhumatismale à début cervical, ayant évolué normalement et ayant bien réagi au salicylate malgré un déficit hépatique latent qui reste sans conséquences.

Observation V

Jeune fille de 16 ans, la jeune L... (C.) entre au Service le 9 mars 1949 pour crise de rhumatisme articulaire.

Cette malade, jusque-là en excellente santé, présente le 4 mars une angine aiguë avec dysphagie et otalgies. La température est élevée et l'asthénie totale.

Deux jours après, le 6, elle ressent de violentes douleurs dans la hanche droite à type de lancements, apparaissant par crises paroxystiques, avec, parallèlement, un très mauvais état général (température, sueurs...). Les douleurs ne restent pas localisées à cette

hanche, mais gagnent bientôt les deux genoux, puis le poignet droit. Ces algies ambulatoires immobilisent complètement la malade.

Date	*19/3* (av. S.)	*16/3* (ap. S.)	*19/3* (ap. S.)	*25/3* (ap. S.)	*13/4* (ap. S.)	*22/4* (ap. S.)	*5/5* (ap. S.)
Sédimentation.....	125				21	18	9
Formule sanguine :							
Hémoglobine.....	75 %						80 %
Globules rouges.....	3.640.						3.740.
— blancs	11.600						13.000
Polynucléaires	83 %						61 %
Glycémie	0,97			0,95	0,70	0,75	
Réserve alcaline.....	30 v.	55,7 v.	43 v.		51,9 v.	48,5 v.	
Rose bengale.....	néant			néant	néant	néant	
Urée.....	0,40			0,25	0,35	0,30	
N uréique.....	0,18			0,117	0,16	0,14	
N total	0,30			0,275	0,34	0,33	
N résiduel	0,12			0,16	0,18	0,14	
Prothrombine.....	95 %	98 %	78 %	80 %	66 %	90 %	
Thymol-test	23 U.			20 U.	5 U.		
Galactosurie provoquée :							
Echantillon 1.....	0,19			1,30	1,29	2,10	
— 2.....	0,23			0,36	0,24	0,20	
— 3.....	0,33			0,16	0,41	0	
— 4.....	0,87			0	0,69	—	
Total	1,62 g.			1,82 g.	2,63 g.	2,30 g.	
Urines :							
Cytologie	qq. cel. r. et v. poly.	*id.* + coli		*id.*	poly. leuco.		poly. coli
Albumine.....	0,10	0,10	0,03	+	0	0	0
Glucose.....	1,50	+	0	+	traces	1	traces
Acétone.....	0	0	0	0	0	0	0
Urobiline	+++	+	+	++		0	0
Pigments.....	+	0	0	0	0	0	0
Sels bil.	++	++	0	0		0	0

Les signes généraux sont très accusés et parmi eux on note une dyspnée à type de polypnée.

Devant ce tableau, on la fait hospitaliser le 9 mars. A son entrée, on note une immobilité absolue, chaque mouvement étant un

véritable supplice. La respiration est rapide et superficielle, les ailes du nez battantes, les pommettes colorées, les conjonctives légèrement subictériques.

Les articulations sont tuméfiées, chaudes et douloureuses ; en particulier les genoux, les pieds et les poignets.

La température est élevée, le pouls tendu et rapide et les bruits du cœur assourdis, avec un léger souffle systolique de la pointe. La tension est de 8 - 5.

On donne 1,50 gr. de salicylate et le premier instantané hépatique montre que le foie est touché : chute de la réserve alcaline, thymol-test à 23 U., mauvaise galactopexie enfin, urobiline, pigments et sels biliaires dans les urines.

Le 12 mars, les signes cardiaques s'accentuent ; on perçoit à l'auscultation un bruit de train à vapeur. Les signes généraux sont toujours accentués.

Le 14, après une injection intraveineuse de 1 gr. de salicylate, la malade présente une douleur précordiale brutale avec polypnée. L'examen du cœur ne révèle rien de plus ; à l'auscultation pulmonaire, on entend un souffle tubopleural de la base gauche. Le salicylate est arrêté, on le remplace par du pyramidon pendant 2 jours.

La réserve alcaline s'améliore, la prothrombinémie est subnormale ; on reprend le salicylate (3 gr. par jour).

Le 17 mars, l'état général est très altéré ; l'auscultation cardiaque révèle des bruits sourds avec un souffle systolique et un frottement péricardique ; l'auscultation pulmonaire montre un foyer de congestion. Quant au foie, il est augmenté de volume. Les articulations sont indolores ; mais malaise général et somnolence dominent.

Le 21, l'apparition de dyspnée brutale fait cesser le salicylate ; le cœur présente un bruit de galop intense, la congestion pulmonaire persiste et le foie est gros et douloureux.

De nouveaux bilans sont pratiqués, mais à dater du 17 avril, toute injection ou prise de sang est impossible, si bien qu'on prescrit du salicylate *per os* (8 gr.) sans bicarbonate et que tout examen biologique du foie se révèle bientôt impossible ; le dernier en date est effectué le 22 avril ; il prouve que la maladie continue d'évoluer et que le foie est toujours insuffisant, faits qui concordent avec l'examen clinique.

En résumé. — Maladie rhumatismale ayant revêtu d'emblée un caractère dramatique, de par ses localisations viscérales et l'into-

lérance de l'organisme à son égard, et qui a révélé une déficience hépatique en rapport avec les manifestations cliniques, mais qu'on n'a pu suivre aussi longtemps qu'il aurait été nécessaire, par suite des difficultés techniques rencontrées.

OBSERVATION VI

Date	*15/4* (av. Sal.)	*2/5* (ap. Sal.)	*13/5* (ap. Sal.)	*27/5* (ap. Sal.)
Sédimentation (1re heure)	65	18	12	6
Formule sanguine :				
Hémoglobine	80 %	70 %	75 %	80 %
Globules rouges	3.740.000	3.760.000	3.800.000	4.000.000
— blancs	8.000	3.200	5.400	9.200
Polynucléaires	83 %	56 %	63 %	57 %
Glycémie	0,70	1,15	1,12	0,72
Réserve alcaline	36,6 v.	40,4 v.	44,3 v.	38,5 v.
Rose bengale	2 mg.	3 mg.	3 mg.	néant
Urée	0,25	0,27	0,40	0,38
N uréique	0,11	0,12	0,18	0,17
N total	0,35	0,28	0,45	0,45
Prothrombine	80 %	75 %	72 %	65 %
N résiduel	0,24	0,16	0,27	0,28
Prothrombine	80 %	75 %	72 %	65 %
Thymol-test	8 U.	6 U.	9 U.	6 U.
Galactosurie provoquée :				
Echantillon 1	—	0,82	0,78	0,45
— 2	0,60	0,06	0,30	0,45
— 3	—	—	0,16	traces
— 4	—	—	—	traces
Total	0,60 g.	0,88 g.	1,24 g.	0,90 g.
Urines :				
Cytologie	cellules leucocytes	0	cellules	urates
Albumine	0	0	0	0
Glucose	traces	traces	traces	traces
Acétone	0	0	0	0
Urobiline	présence	0	0	0
Pigments	0	0	0	traces
Sels bil	présence	0	0	0

Il s'agit du jeune P... (J.), âgé de 11 ans, qui est adressé au Service le 13 avril 1949 pour arthralgies fébriles.

Le début de l'affection remonte au 8 avril, époque à laquelle le malade se plaint de la gorge, perd l'appétit, présente quelques vomissements qui accompagnent une température à 39°.

Le 9, les arthralgies apparaissent ; la cheville, puis le genou droit sont atteints et l'hospitalisation est conseillée.

A son entrée, le malade est pâle, amaigri, fébrile. Sa jambe droite est en abduction et rotation externe ; les articulations sont chaudes et douloureuses ; toute mobilisation est impossible.

Le pouls est rapide. L'auscultation du cœur montre des bruits assourdis ainsi qu'un léger souffle systolique.

Le traitement salicylate-pyramidon est institué et bien supporté.

Cependant des bilans hépatiques montrent un certain degré d'insuffisance du foie.

Le malade repart dans d'excellentes conditions ; seul persiste un souffle holosystolique sans irradiations.

En conclusion. — Maladie rhumatismale, traitée dès le début par le salicylate, ayant bien réagi à ce traitement et n'ayant conduit à aucun incident, malgré une insuffisance hépatique latente manifeste.

c) *Interprétation.* — L'étude de ces six observations accompagnées de leur bilan hépatique périodique montre que le foie participe à l'atteinte générale des différents organes par le processus rhumatismal et ce, à un degré plus ou moins marqué suivant les cas.

Il semble normal d'expliquer certains symptômes observés en cours de maladie par ces troubles du fonctionnement hépatique.

En résumé, quels sont-ils ?

La galactopexie, en premier lieu, s'est trouvée constamment déficiente, surtout dans le sens d'une prolongation anormale de l'élimination.

Puis les examens de sang se sont révélés anormaux eux aussi ; citons en particulier l'hypoprothrombinémie qui est de règle, mais reste d'interprétation délicate (comme nous le verrons au chapitre des manifestations hémorragiques),

la chute de la réserve alcaline, l'hypoglycémie fréquente et surtout l'élévation du taux de l'azote résiduel, que nous retrouvons dans les six observations.

De même le thymol-test et l'épreuve du rose bengale sont significatifs ; leur taux primitivement élevé s'est toujours abaissé rapidement lors de l'évolution vers la guérison.

Dans tous les cas, les prises de sang ont été effectuées avant et après traitement salicylé ; ce traitement fut institué sur la base de six jours de salicylate (4 à 6 gr. par jour) et quatre jours de pyramidon (0,90 gr. par jour) ou d'antipyrine.

Enfin les examens d'urine complètent le tableau et prouvent la réalité de l'atteinte hépatique. En effet, outre les traces de glucose et même d'albumine retrouvées fréquemment, l'urobiline et les pigments et sels biliaires sont signalés couramment. Dans une observation, l'analyse a découvert de l'acétone, symptôme assez rare mais de grande valeur.

Tous ces troubles ont, d'une façon générale, plus ou moins régressé, leur persistance anormale pouvant être attribuée à l'action néfaste du salicylate, mais leur existence même, au début du traitement, permet d'envisager l'éventualité d'un hépatisme rhumatismal.

Avant de terminer, notons que nous avons négligé volontairement d'interpréter les examens sanguins, tels que sédimentation, numération et formule, dont l'étude n'est utile que dans le cadre du rhumatisme en général.

V. — Déductions générales.

Le terme d'hépatite rhumatismale ne semble donc pas être un vain mot. Sans lui accorder une importance de premier plan et sans rattacher la majorité des troubles observés à l'atteinte du parenchyme hépatique par la maladie rhumatismale, il faut reconnaître que le facteur « foie » est un élément trop souvent méconnu et ignoré au cours de cette maladie.

Sous sa forme clinique évidente, cette hépatite est rarement rencontrée, tout au moins dans sa forme pure, car elle peut apparaître, on l'a vu, dans un tableau d'insuf-

fisance cardiaque. Quant aux manifestations ictérigènes, elles sont l'exception. C'est ce qui fait la valeur de l'observation précitée.

Par contre, sous sa forme latente, uniquement décelable par le laboratoire, elle semble assez fréquente. C'est ce qui explique l'intérêt des « instantanés hépatiques » dont l'élaboration devrait être rendue systématique.

On découvrirait sans doute cette fragilité latente dont parle LUTEMBACHER et qui, faisant des rhumatisants des malades instables au point de vue hépatique, pourrait bien être à l'origine d'accidents inexpliqués en cours de maladie et se révéler brutalement à la suite de la moindre médication salicylée.

Mais cette médication n'étant pas toujours inoffensive pour le foie, comme nous allons nous en rendre compte, son action s'intrique étroitement à l'action propre du rhumatisme et explique ainsi la difficulté de les dissocier et d'interpréter les résultats des bilans hépatiques répétés.

HÉPATITE RHUMATISMALE ET ACIDOCÉTOSE

I. — Historique.

Les accidents graves d'acidocétose au cours de traitement de la maladie rhumatismale sont rares, en proportion de l'étendue actuelle de la médication salicylée. Ils existent cependant, le plus souvent à minima et, dès 1882, Quinck, devant certains accès dyspnéiques du type Kussmaul, parlait de « dyspnée salicylée ».

Plus tard, Lees et Langmead, rattachant ces troubles à un état d'acidose, prouvé par la découverte de corps cétoniques dans les urines, préconisaient l'emploi systématique du bicarbonate de soude, afin de pallier à ces inconvénients.

Par la suite, de nombreux travaux et de nombreuses publications furent consacrés à cette question, s'efforçant d'expliquer le mécanisme pathogénique de ces accidents.

Au cours de ces dernières années, citons les thèses de Finkelstène, Roche et Juin, l'ouvrage de Lutembacher et les publications de Christiaens et Janbon.

II. — Foie et salicylate.

Avant d'étudier les rôles respectifs du foie et du salicylate dans l'acidocétose, il nous semble utile de faire un bref rappel du cycle physiologique normal de ce médicament dans l'organisme humain.

Le salicylate, absorbé par voie digestive ou intraveineuse, arrive au foie par les voies portale ou hépatique.

Une partie est fixée dans cet organe, l'autre s'élimine par la bile ou repasse dans la circulation générale pour revenir au foie ou au contraire se fixer dans certains tissus.

Comment se fait la fixation dans la glande hépatique ? C'est le rôle de la fonction antitoxique du foie :

a) Le salicylate se combine au glucose ou au glycogène pour donner l'acide glycuronique, par substitution d'une fonction acide à une fonction alcool ;

b) Le salicylate peut aussi s'unir au glycocolle (acide aminé générateur de glycogène) pour donner l'acide salicylurique, par couplage au groupement NH^2 ;

c) Il peut y avoir enfin sulfoconjugaison du salicylate.

On peut en conclure que toute atteinte du foie agissant sur la production de ces acides (glycuronique ou autre) empêche la détoxication et que de même toute inhibition de la glycogénèse aboutit au même résultat. Or, si dans le premier cas le rhumatisme lui-même peut agir, il est certain que, dans le second, le salicylate joue un rôle de premier plan.

Roch a montré que l'oxydation simple du glucose : $COH\text{-}(CHOH)^4\ CH^2OH$ donne de l'acide glyconique : $CO^2H\text{-}(CHOH)^4\text{-}CH^2OH$ et non de l'acide glycuronique : $COH\text{-}(CHOH)^4\text{-}CO^2H$. Pour aboutir à ce dernier terme, il faut que la fonction aldéhyde du glucose soit bloquée par un corps tel que le salicylate, sinon la réaction ne se fait pas. C'est la base même de l'épreuve du salicylate, préconisée par l'auteur qui, faisant absorber du salicylate au malade, recherche l'acide glycuronique dans les urines ; son absence signerait l'insuffisance hépatique.

Pour terminer le cycle salicylé dans l'organisme, signalons que ce corps est éliminé par les urines et qu'à chaque instant on trouve dans le sang du salicylate libre et du salicylate combiné, d'où l'intérêt de l'étude de ce rapport, comme preuve de bon fonctionnement du foie.

III. — Nature du problème.

L'acidose, on l'a vu, a été de tous temps considérée comme la manifestation la plus courante de l'intolérance salicylée. Elle se révélait comme constante et était admise par tous les auteurs jusqu'au jour où certains d'entre eux, essayant d'interpréter les phénomènes observés, se penchèrent sur le problème pathogénique dans son ensemble.

Cliniquement, le tableau présenté est celui d'un coma plus ou moins profond, avec dyspnée, torpeur et hypothermie. Biologiquement, on retrouve une chute de la réserve alcaline, des corps cétoniques dans les urines et un *p*H urinaire généralement très abaissé.

C'est en observant ce syndrome et par analogie aux accidents diabétiques qu'on avait parlé d'acidose et même d'acidocétose ; les résultats de la médication bicarbonatée confirmaient cette opinion.

Mais elle s'est modifiée depuis :

a) *Théorie de l'alcalose gazeuse.* — Le salicylate provoquerait, non pas une acidose, mais une alcalose.

La chute de la réserve alcaline serait due à une excitation du centre respiratoire par le salicylate, exagérant ainsi la ventilation pulmonaire et conduisant à la décomposition des bicarbonates, d'où apparition d'une alcalose gazeuse.

Telle est la théorie qui fut soutenue par Weil et Graubnet d'une part, Odin d'autre part.

Elle fut confirmée par l'étude de la chloropexie de Hamburger ; tout état d'acidose, quel qu'il soit, et d'où qu'il vienne, entraîne une élévation du rapport érythroplasmatique, par déplacement du chlore vers les globules rouges.

Or, dans la plupart des observations citées par Halban, Bénard, Merklen, Labbé ou Paisseau, ce rapport est normal ou abaissé. Il en est de même dans les cas cités par Juin, chaque fois que les dosages ont pu être effectués.

Tout ceci est en faveur, non pas d'une acidose, mais d'une alcalose, due à une chute du CO^2 sanguin par suite de l'hyperventilation pulmonaire et à une chute de la réserve alcaline destinée à maintenir le *p*H du sang constant.

Par une série d'expériences sur le chien, Dodd a montré que, tout d'abord, le salicylate agit en augmentant la consommation en oxygène de l'organisme et que par la suite, cette augmentation entraîne une élévation de la thermogénèse combattue par l'hyperpnée, laquelle conduit à l'alcalose et à la chute de la réserve alcaline.

D'après ces constatations, l'hyperthermie devrait être la règle dans l' « alcalose » salicylée ; malheureusement, hormis quelques cas (LABBÉ, JUIN), elle reste l'exception.

Devant ces différents arguments, les partisans de l'acidose estiment que le problème reste entier car si l'on peut expliquer la chute de la réserve alcaline et la dyspnée, il est bien difficile par contre d'interpréter des faits tels que : acidité des urines, constance du *p*H malgré l'alcalinisation et résultats excellents de la thérapeutique bicarbonatée.

Ainsi, le mécanisme se révèle essentiellement complexe et dans l'état des connaissances actuelles il est difficile de dire le rôle exact joué par l'alcalose.

Sans doute, la pathogénie des accidents salicylés relève-t-elle d'une interaction entre ces deux processus opposés, mais, à l'heure actuelle, la conception d'une acidose salicylée s'avère être la plus fréquemment admise.

b) *Théorie de l'acidocétose.* — Dès les premières observations d'acidose salicylée (LANGMEAD, HALBRAN, PAISSEAU), les auteurs avaient trouvé d'une façon constante des signes de cétose surajoutée. Cliniquement, l'odeur acétonémique de l'haleine apparaissait fréquemment et biologiquement le dosage des corps cétoniques dans les urines (acétone, acide diacétique et acide *b* axybutyrique) était invariablement positif.

Les cas cités par BÉNARD et MERKLEN, ROCHE, OLMSTED et ALDRICH sont significatifs : l'acidose salicylée est en réalité une acidocétose.

Mais bientôt se trouve posé le problème des acidoses sans cétoses.

LABBÉ, en 1935, publie une observation d'un coma salicylé où l'apparition de corps cétoniques ne dure que quelques heures et encore à l'état de traces ; si bien que l'auteur en fait un élément accessoire et surajouté.

DANIELOPOLU cite des cas semblables.

Mais cette acidose pure est prouvée expérimentalement par MYERS et FERGUSSON, puis par JOHNSON sur l'animal,

en créant des états d'acidose salicylée, sans apparition de corps cétoniques dans le sang ou les urines.

La cétose est donc facultative et se retrouverait dans certains cas seulement.

Lutembacher et Ramos, conciliant les deux théories opposées, pensent que l'acidose est une acidocétose latente. Cliniquement, il y aurait une phase de latence où les corps cétoniques sont neutralisés, puis une phase d'acidose où les acides libérés dans la phase précédente provoquent la dyspnée et la chute de la réserve alcaline et enfin une phase de cétose, où l'organisme est débordé, laissant filtrer les corps cétoniques intacts.

En résumé, l'acidocétose existe, comme existe également l'acidose pure.

c) *Origine de l'acidose.* — A l'origine, on parlait de « dyscrasie acide » et on constatait chez les rhumatisants une acidité nette de tous les liquides de l'organisme, en particulier des sueurs et des urines.

Puis, Danielopolu suppose que l'acidose est due à l'acide salicylique libéré, mais ce dernier ne reste jamais à l'état pur dans l'organisme.

Pour Hanzlick, l'acide salicylique n'agirait pas directement, mais seulement par l'intermédiaire de l'acide lactique, dont il favoriserait la libération.

Ces théories semblent dépassées, il faut se demander avec Labbé s'il n'y a pas des perturbations hépatiques ou rénales, à l'origine de ces accidents.

Au point de vue rénal, on a noté parfois des azotémies importantes, mais les lésions de cet appareil semblent discrètes.

Il n'en est pas de même du foie qui a révélé fréquemment son atteinte par un syndrome biologique précis fait d'urobilinurie et de modifications des épreuves fonctionnelles. A l'autopsie, on a trouvé souvent une destruction étendue du parenchyme hépatique, allant jusqu'à la dégénérescence graisseuse totale.

C'est ainsi que le principe même de l'acidose, avec ou sans cétose, et associée peut-être à un certain degré d'alcalose, étant admis, se pose le problème de l'intervention hépatique, par l'intermédiaire ou non du salicylate.

IV. — Le rôle du salicylate.

Notre but n'est pas de nous étendre sur cette question qui a été longuement étudiée et qui a fait l'objet de travaux importants, comme le montrent les thèses de Mme Roche, de Finkelstène et de Juin, mais de préciser l'action salicylée, au travers d'un facteur hépatique indéniable.

a) *Circonstances d'apparition de l'intolérance salicylée.* — Il est remarquable de constater la fréquence des accidents chez l'enfant qui présente par ailleurs un syndrome clinique spécifique de cet âge : les vomissements acétoniques. La similitude de symptomatologie sous certains rapports a conduit à identifier les deux affections et à leur conférer une étiologie commune : la déficience de la fonction glycogénique du foie.

Les doses successives et prolongées de salicylate ont été invoquées à l'origine des troubles observés ; mais nous verrons plus loin qu'un facteur de fragilité hépatique semble alors nécessaire et d'autre part, Lees cite des cas d'intolérance survenus après prescription de doses très faibles.

Par contre, la voie d'introduction est sans importance ; les accidents surviennent aussi bien après absorption *per os*, intraveineuse ou intrarectale.

L'absence de bicarbonate associé serait un facteur de premier ordre et expliquerait l'acidose, mais là encore, pour Langmead, ce facteur est sans valeur.

La constipation et les troubles digestifs dus à l'accumulation de doses massives de salicylate dans l'intestin ne semblent pouvoir être retenus.

Il n'en est pas de même pour les facteurs personnels de prédisposition et de sensibilisation ; ces facteurs existent, mais il est difficile de les doser et de déterminer exactement

s'ils sont dus à une insuffisance hépatique ou rénale ou s'il faut rechercher à l'origine un équilibre humoral déficient et instable.

Tout ceci montre le rôle vraisemblable joué par le foie, sans que l'on puisse biologiquement l'affirmer de façon formelle, à moins qu'avec MALLERAU, BÉNARD et MERKLEN, on suppose que les accidents sont favorisés par une auto-intoxication acide inhérente à la maladie rhumatismale elle-même.

b) *Acidose salicylée et intoxication salicylée.* — LUTEMBACHER, essayant de dissocier le facteur salicylé du facteur rhumatismal au cours des accidents observés, décrit deux tableaux cliniques bien différents.

Le premier, constitué par l'intoxication salicylée et dû à l'action directe de ce médicament sur l'organisme, présente cliniquement des bourdonnements d'oreilles, des nausées, des vomissements, de l'agitation, voire même du délire, et biologiquement une réserve alcaline et un *p*H urinaire normaux. Il s'apparente en cela aux phénomènes généraux de l'intolérance médicamenteuse.

Par contre, le second tableau est celui de l'acidose salicylée et se trouve associé constamment à la fragilité hépatique. Il est fait de torpeur et de dyspnée, qu'accompagnent une chute de la réserve alcaline et une acétonurie plus ou moins nette.

En conclusion, le salicylate, d'une façon générale, ne donnera jamais d'acidose, s'il n'y a pas une hépatite à la base et cette hépatite est due à la localisation directe au niveau du foie de la maladie rhumatismale.

BÉNARD et MERKLEN, eux aussi, différencient l'acidose réductible par le bicarbonate de l'intoxication salicylée. Ils citent des expériences au cours desquelles des chiens ayant reçu de fortes doses du médicament, ont présenté une respiration rapide et superficielle, mais avec une réserve alcaline constamment normale.

Donc, à côté des unicistes, existent des dualistes pour qui le trouble du fonctionnement hépatique est capital et doit être dissocié du phénomène d'intolérance.

V. — Le rôle du foie.

On a vu plus haut, en considérant les aspects généraux de l'acidocétose salicylée, qu'à chaque instant le foie est invoqué pour expliquer le mécanisme intime de ce phénomène.

Or, quelle est l'étiologie de cette atteinte hépatique ?

On a rencontré rarement des antécédents nets chez ces malades : l'alcoolisme (Juin), les vomissements acétonériques (Paisseau), les poussées ictérigènes ont pu être retenus, mais c'est l'exception.

Il y aurait alors hépatite et si quelques-uns retiennent l'action toxique du salicylate sur le foie, créant ainsi cette hépatite, d'autres, et avec eux Lutembacher et Gallimard, la rapportent au rhumatisme lui-même.

a) *L'hépatite rhumatismale, facteur capital d'acidocétose.* — Le rhumatisme fragilise la cellule hépatique et la rend sensible à l'action toxique du salicylate.

Cette fragilité hépatique est indispensable à l'apparition des troubles d'acidocétose ; sans elle, il n'y aurait jamais d'accidents salicylés de ce type.

Les auteurs sont formels et pour eux la maladie rhumatismale a une action, non seulement indirecte par décompensation cardiaque, mais surtout directe par la création d'une dégénérescence graisseuse du foie.

Ils se basent sur la constatation de signes d'acidocétose plus ou moins nets ou même de simple acétonurie avant l'institution de tout traitement salicylé et sur la régression de ces phénomènes par ce même traitement. De plus, l'autopsie aurait confirmé cette hypothèse à plusieurs reprises.

Aussi Lutembacher attache-t-il une importance exceptionnelle à la galactopexie, beaucoup plus qu'à la réserve alcaline, car en permettant de dissocier ce qui appartient à la maladie et à la médication, elle est le test le plus sûr de l'insuffisance hépatique et de son évolution.

Il divise, sous ce rapport, les malades en plusieurs catégories :

Groupe I : Ceux dont la galactopexie est normale du début à la fin de leur maladie, qui n'ont pas de fragilité hépatique, mais présentent une remarquable tolérance au salicylate ;

Groupe II : Les malades qui, malgré une galactopexie initiale normale, présentent une galactosurie tardive et transitoire de saturation, due à une diminution des réserves glycogéniques et à un surmenage du foie par spoliation salicylée ;

Groupe III : On constate parmi eux une galactosurie initiale liée à une hépatite rhumatismale, sans stase cardiaque ;

Groupe IV : Il y a, dans ce cas, galactosurie présalicylée et hépatite comme précédemment, mais avec stase cardiaque par myocardite surajoutée.

Le mécanisme même implique ici une thérapeutique mixte à base de salicylate et de tonicardiaques, qui se révèle souvent difficile à mettre en œuvre.

Groupe V : La galactopexie initiale normale devient pathologique en cours de traitement ; il y a fragilité hépatique latente ;

Groupe VI. — Dans ce dernier groupe de malades, les troubles secondaires de la galactopexie relèvent d'une insuffisance pancréatique endocrine.

Le salicylate ne sera donné alors que par petites doses et prudemment.

En conclusion de cette classification schématique, LUTEMBACHER accorde une valeur considérable à une mauvaise galactopexie, apparaissant en dehors de toute insuffisance cardiaque et disparaissant par le salicylate ou l'antipyrine.

b) *Aspect actuel du problème.* — Après avoir montré le rôle primordial joué par le foie dans l'acidocétose salicylée, LUTEMBACHER écrit que cet organe est le lieu « de formation et de destruction des corps cétoniques ».

Or, s'il est exact que ces corps se forment surtout dans le foie comme le montrent les expériences de dosages intratissulaires, après surcharges faites par CHAIKOF et SOSKIN,

VALGIGUIÉ..., par contre il n'en est pas de même en ce qui concerne leur lieu de destruction.

Dans le foie, il y a simplement fixation, absorption et non destruction ; celle-ci s'effectue dans les tissus (SNAPPER, CHAIKOF et SOSKIN).

Comme le relate une publication de M. le Professeur AUBERTIN sur les « acidoses non diabétiques », il y a certes un rapport étroit entre la fonction glycogénique du foie et la production des corps cétoniques, ces deux facteurs variant en sens inverse, mais cétose ne signifie pas obligatoirement insuffisance hépatique.

D'ailleurs, des publications récentes ont transformé la nature du problème.

Les corps cétoniques ne sont pas des corps toxiques résultant d'une combustion incomplète des graisses, mais ce sont des composés normaux, intermédiaires et inoffensifs, provenant de la dégradation des lipides et des protides.

Quand le glycogène du foie diminue et que le métabolisme des glucides est perturbé, on voit apparaître la néoglucogénèse, due à des modifications hormonales importantes : l'hypophyse mobilise les graisses de réserve et les amène au foie qui les fixe par l'intermédiaire de la cortico-surrénale et du facteur lipokinétique. Puis, par l'intermédiaire de l'hormone acétonémiante, le foie les transforme en corps cétoniques.

De même, la cortico-surrénale peut mobiliser les graisses, mais elle agit surtout sur les protéines tissulaires grâce à son hormone protéinoglucidique et les transforme en acide pyruvique et acides gras qui, repris par le foie, donneront des corps cétoniques.

Le terme final sera l'acide pyruvique qui, de nouveau, donnera soit du CO^4 et de l'eau, soit du glucose qui pourra se transformer en glycogène de réserve.

On voit la complexité de ces interrelations hormonales qui, si elles sont troublées en quoi que ce soit, pourront conduire à l'acidocétose.

Si la galactopexie est souvent déficiente, prouvant ainsi les troubles de la glycorégulation, par contre on a décrit

des cas d'intoxication sans aucune perturbation (DE GENAY) ou tout au moins avec des perturbations légères et en désaccord avec les autres tests biologiques (MERKLEN).

Enfin, à côté de l'hépatite pure, on se demande de plus en plus si le salicylate qui, comme nous allons le voir, inhibe la synthèse de la prothrombine dans le foie, n'interviendrait pas dans les différents métabolismes en bloquant les diverses réactions enzymatiques qui en sont à l'origine.

VI. — CONCLUSIONS.

Il est bien évident qu'il ne faut pas éliminer d'emblée la possibilité d'une participation active du parenchyme hépatique lésé au cours des divers accidents observés, mais il ne faut pas non plus, avec LUTEMBACHER, lui attribuer un rôle capital et exclusif.

Certes, le foie peut être fragilisé par la maladie et la toxicité du salicylate s'en trouve exagérée, mais ce dernier possède également une action qui lui est propre et que l'on n'a encore pu délimiter exactement.

D'autre part, il existe une susceptibilité individuelle indiscutable ; bien que la maladie rhumatismale en général prédispose à l'acidose, il est des sujets qui feront des accidents beaucoup plus facilement et beaucoup plus fréquemment que d'autres. Les facteurs personnels sont essentiels et s'associent aux perturbations hépatiques et glandulaires, pour former un complexe dont la pathogénie est très discutée.

Nous envisagerons un peu plus loin les conséquences thérapeutiques de cette étude, en rappelant le rôle du bicarbonate associé ou non au salicylate, suivant la nature des accidents et en insistant sur les dernières publications de MENEGLIMI et NORZA qui préconisent l'amide nicotinique (ou vitamine PP) comme facteur préventif de l'acidocétose salicylée.

HÉPATITE RHUMATISMALE ET TROUBLES DE LA COAGULATION

I. — Foie et coagulation.

Le foie joue un rôle capital dans la coagulation du sang. Cette coagulation résulte de la transformation du fibrinogène (solution soluble) en fibrine (sel insoluble) sous l'influence d'un ferment qui est la thrombine. Cette thrombine existe normalement sous une forme inactive : la prothrombine.

Par l'intermédiaire d'un activateur quelconque (thromboplastine, facteur V, facteur plaquettaire), la prothrombine se transforme en thrombine, en présence de calcium ionisé.

En résumé, on a :

Prothrombine + Ca + Activateur ——→ Thrombine.
Thrombine + Fibrinogène ————→ Fibrine.

Le foie intervient directement dans ce phénoméne.

En effet :

a) Il joue un rôle de premier plan dans la synthèse du fibrinogène, globuline aux molécules très allongées, se situant entre les β et γ globulines ;

b) Il édifie, fait capital, la prothrombine, euglobuline se rapprochant des α globulines, à condition que la cellule hépatique soit intacte et ce, à partir des naphtoquinones (vitamine K).

Cette vitamine K, base même de la synthèse de la prothrombine par le foie, possède une origine exogène alimentaire et une origine endogène constituée par les bactéries intestinales.

Son stockage dans le foie ne dépend pas seulement de l'activité des cellules hépatiques, mais aussi et surtout :

— des apports alimentaires,

— des capacités de résorption intestinale par l'intermédiaire de la bile (car la vitamine K est liposoluble).

Ceci explique les troubles de la prothrombinémie dans les hépatites, véritables carences d'assimilation, et dans les intoxications dues à certaines médications telles que la dicoumarine, corps s'opposant à l'utilisation des naphtoquinones par le foie et agissant ainsi à la façon d'une antivitamine.

Ajoutons que, selon QUICK, la prothrombine serait le résultat d'une interrelation entre deux facteurs :

a) Un facteur A, labile, détruit à 56° ;

b) Un facteur B, stable qui, selon les travaux de SERVANTIE et DUPLAN, serait seul diminué, dans les hypoprothrombinémies dues à l'insuffisance hépatique, quelle qu'en soit la cause.

Ainsi, en conclusion de ce bref rappel, retenons surtout que le foie joue un rôle princeps dans la genèse de la prothrombine, laquelle semble avoir, d'après les travaux les plus récents, la vitamine K pour substance-mère.

II. — FRÉQUENCE DES HÉMORRAGIES AU COURS DE LA MALADIE RHUMATISMALE. SES DIFFÉRENTS ASPECTS.

Des hémorragies peuvent apparaître au cours de la maladie rhumatismale ; c'est un fait connu depuis longtemps déjà, mais que les travaux de ces dernières années ont particulièrement mis en relief.

Ces hémorragies, variées dans leurs manifestations, peuvent apparaître dans des conditions bien différentes, selon que l'on a affaire à un rhumatisme traité ou non.

1° *Hémorragies chez les rhumatisants non traités.* — Elles sont, en réalité, de plus en plus rares ; peut-être est-ce dû au fait qu'actuellement les malades présentant des signes de

rhumatisme sont très précocement traités par le salicylate, ce qui réduit considérablement le champ de cette catégorie d'observations.

Néanmoins, la manifestation la plus fréquente semble être l'épistaxis, apparaissant au début de la maladie et pouvant revêtir tous les caractères allant de la simple bénignité aux écoulements abondants et répétés, justiciables de toute la gamme des coagulants et même de la transfusion.

De même les autres manifestations cliniques pourront se réduire à de simples perturbations humorales décelables par les épreuves biologiques telles que : allongement du temps de saignement et du temps de coagulation ou chute du taux de prothrombine.

Au contraire, les tableaux présentés peuvent être dramatiques. On a signalé des néphrites aiguës hémorragiques rhumatismales (FIESSINGER, LUTEMBACHER), des hémorragies méningées et cérébrales (SAUBESTY), des hémorragies intraoculaires (FASHENA et WALKER), des hémorragies intrapéricardiques ou intestinales et même des métrorragies (LUTEMBACHER).

Le purpura lui-même serait fréquent, s'accompagnant souvent d'un syndrome hémogénique.

2° *Hémorragies chez les rhumatisants traités.* — C'est dans ces cas que l'on relève les manifestations les plus fréquentes et les plus nettes des troubles de la coagulation. Elles semblent d'ailleurs augmenter avec l'abus qu'ont fait certains de la médication salicylée.

Leur connaissance est ancienne et déjà MM. LIAN et FACQUET notaient chez un de leurs malades traités une baisse de l'acuité visuelle due à un œdème de la pupille, accompagné d'hémorragies rétiniennes.

Car, là aussi, nous retrouvons la gamme des manifestations cliniques de l'hémorragie, depuis les perturbations humorales simples, prenant l'allure du syndrome hémogénique, jusqu'aux accidents plus graves, tels que : hémorragies cérébrales, hématémèses ou purpura.

C'est ainsi que BINZ a établi que chez plusieurs personnes, le salicylate produisait des hémorragies des muqueuses et

chez quelques femmes des menstruations fréquentes ou excessives. De même, un purpura suivant de près la thérapeutique salicylée fut rapportée par RAMON.

Ces hémorragies, variables dans leurs manifestations, le sont aussi dans leur abondance. Tous les degrés sont observés, revêtant parfois une acuité extraordinaire et un tableau clinique dramatique.

L'étude qui va suivre explique ainsi certaines observations connues depuis longtemps déjà, qui n'avaient retenu que fort peu l'attention, relatives au hasard d'une hémorragie, résultant de larges doses de salicylate.

On a observé fréquemment la coexistence d'un syndrome hémorragique et d'une acidocétose importante, ce qui, pour beaucoup, éclaire la pathogénie du problème. La thèse de JUIN est à ce sujet très instructive, qui montre l'interrelation de ces deux mécanismes dans douze observations.

III. — THÉORIES RELATIVES A L'ÉTUDE DES HÉMORRAGIES DU POINT DE VUE CLINIQUE.

Comme le faisait prévoir le chapitre précédent, les avis sont partagés et les auteurs, s'appuyant sur des faits cliniques incontestables, se partagent en deux grands courants d'idées, selon que les phénomènes observés se sont produits avant ou après traitement salicylé.

Signalons tout de suite que les statistiques sont encore insuffisantes et que les cas présentés, si démonstratifs qu'ils soient, ne peuvent s'imposer d'une façon indiscutable.

1° *Hémorragies dues au salicylate.* — Ce sont certainement les plus fréquentes et la cure salicylée paraît déclencher le syndrome hémorragique au moment où elle agit sur les manifestations cliniques du rhumatisme.

Citons dans cette catégorie l'observation de M. SÉDAILLAN :

Jeune fille, atteinte de maladie rhumatismale indiscutable, avec arthropathies, température, mauvais état général, tous signes qui eétrocèdent par le salicylate à hautes doses (12 gr. au début). Mais ce qui est intéressant, c'est l'apparition d'hémorragies graves au cours

des quatre premiers jours de traitement, hémorragies sans conjonctivales d'abord, puis épistaxis très graves, hémorragies gingivales, ne cédant qu'aux tamponnements. La moindre piqûre sous-cutanée provoque un hématome important, sans signes de purpura spontané.

Un traitement antihémorragique intensif allant jusqu'aux transfusions et surtout l'arrêt du traitement salicylé, font cesser les hémorragies.

Donc, les hémorragies ne semble pas pouvoir être attribuées au rhumatisme lui-même, mais bien plutôt à la médication salicylée importante ; car, apparues avec le salicylate, elles ont disparu avec lui.

Simultanément, on notait des petits signes d'intoxication salicylée à type de vertiges et délire.

De même, les cas cités dans la thèse de JUIN semblent appuyer cette théorie.

2° *Hémorragies dues au rhumatisme proprement dit.* — Ici, les auteurs sont catégoriques : le virus rhumatismal atteint le foie et perturbe son fonctionnement; sans que la salicylothérapie intervienne, si ce n'est dans un sens inattendu : son emploi freine les accidents hémorragiques.

A l'appui de cette théorie, citons l'observation publiée par PLAZY et MARCOU à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris et rapportée par SAUBESTY dans sa thèse. Elle relate une hémorragie méningée spontanée au cours d'une maladie rhumatismale.

Jeune homme ayant présenté un rhumatisme articulaire, avec atteinte endocarditique et tombant brutalement dans le coma, huit jours après le début de sa maladie. La température est élevée, le coma s'aggrave et la ponction lombaire montre un liquide hémorragique. Cet état dure une semaine, puis tout s'améliore, le liquide céphalo-rachidien redevient normal et le malade guérit.

L'intérêt de cette observation réside dans la nature nettement rhumatismale de cette hémorragie qui semble avoir été jugulée par le salicylate.

Nous verrons plus loin ce qu'il faut retenir de ces différentes hypothèses, mais dès maintenant, notons que les hémorragies apparaissent toujours au cours des rhumatismes fébriles évolutifs.

IV. — Théories relatives a l'étude des hémorragies du point de vue pathogénique.

Après avoir rapporté les opinions des auteurs suscitées par les observations cliniques, considérons maintenant le fond du problème et le mécanisme intime du syndrome hémorragique de la maladie de Bouillaud. Nous verrons ce qu'il faut en retenir à la lumière d'un cas clinique particulièrement net.

D'une façon générale, tous les auteurs s'accordent à penser que le trouble princeps, base même de ces manifestations, est l'hypoprothrombinémie. La prothrombine varie en effet de façon plus ou moins nette, parfois même avec une latence totale, mais elle est toujours troublée ; c'est elle qui amène les troubles de la coagulation.

Un seul auteur, Lutembacher, estime que le phénomène initial ne réside pas dans l'hypoprothrombinémie, mais bien dans l'hypovitaminose K. Nous reviendrons plus loin sur cette conception.

Le principe de la chute du taux de prothrombine dans le sang de certains rhumatisants sujets aux hémorragies étant admis, quel en est le facteur déterminant ?

Là encore, comme dans tous les problèmes posés par l'hépatite rhumatismale, la même question se pose : est-ce dû à une localisation directe de l'agent rhumatismal sur le parenchyme hépatique, ou bien au contraire le salicylate de soude est-il le responsable de ces perturbations humorales de soude est-il le responsable de ces perturbations humorales ?

Deux grands courants d'idées en découlent, s'appuyant l'un et l'autre sur des faits indiscutables.

1° *L'hypoprothrombinémie est le résultat de la médication salicylée.* — Depuis plusieurs années déjà, les cliniciens s'étaient attachés au problème encore mystérieux de l'hypoprothrombinémie salicylée, mais ce sont les travaux américains récents qui ont contribué à l'édification de cette théorie.

Des études poussées de LINK et ses collaborateurs jusqu'en 1941, après avoir montré que le poison hémophilique réside dans une altération par les moisissures du principe du trèfle doux appelé coumarine, identifient ce poison comme étant le « 3-3'-méthylène-bis - 4 - hydroxy - coumarine », vitamine du groupe K. WITTS le range dans le groupe des antivitamines, théorie infirmée par QUICK, et montre que cette dicoumarine déplace la vitamine K des complexes qu'elle forme dans le foie avec les enzymes qui sont normalement les générateurs de prothrombine, à partir de cette même vitamine K. Donc, celle-ci étant déplacée, les enzymes restent inactives et la genèse de la prothrombine se trouve perturbée.

C'est alors que LINK émet l'hypothèse suivante : la dégradation de la dicoumarine conduit à l'acide salicylique, qui est ainsi le véritable facteur anticoagulant. En résumé, le salicylate pourrait être assimilé, dans ses effets, à la dicoumarine, amènerait comme cette dernière une hypoprothrombinémie et serait lui-même une antivitamine K.

Donc les hémorragies rhumatismales seraient dues au salicylate.

Des expériences appuient ces découvertes. En 1943, LINK, OUERMANN, SULLIVAN, HUOBNER et SCHELL montrent que l'administration répétée d'acide salicylique et de salicylate de soude à des rats soumis à un régime pauvre en vitamine K, produit une hypoprothrombinémie, que l'administration se fasse *per os* ou par voie intraveineuse.

Par contre, la moindre administration de vitamine K à ces rats (sous forme de ménadione en particulier) n'amenait aucun trouble de la prothrombinémie et arrêtait même les hémorragies.

Dans une deuxième série d'expériences, les auteurs notent que chez des chiens et des lapins soumis au régime salicylé, le taux de prothrombinémie tombe également, mais à condition de créer des lésions du foie par le chloroforme.

Un rapport d'OVID O'MEYER et de BERYL HOWARD relate les mêmes phénomènes, après expérimentation sur l'homme et montre le parallélisme de l'hypoprothrombinémie et de

l'hypercoagulabilité sanguine (augmentation constante du temps de coagulation) chez les sujets traités par le salicylate et l'acide acétyl-salicylique.

Pour tous ces auteurs, le salicylate agit comme la dicoumarine et se comporte comme un agent hypoprothrombinémisant.

FASHENA d'une part, et MANCHESTER, d'autre part, établissent deux statistiques de cas traités par le salicylate, chez lesquels les troubles observés (tant de la prothrombine que de la coagulation) après avoir été très marqués les premiers jours, se sont amendés progressivement pour revenir à la normale, malgré la poursuite du traitement salicylé.

BUTT et LESKE font les mêmes remarques ; deux tiers de leurs malades firent des chutes de prothrombinémie, mais insuffisantes pour produire des hémorragies. On estime qu'un taux de 20 % et au-dessous est nécessaire pour voir apparaître les manifestations cliniques.

Citons également les expérimentations de FIELD qui montre que chez des rats, l'acide salicylique et la dicoumarine ingérés par la mère peuvent déterminer l'hypoprothrombinémie chez les petits qu'elle allaite.

Enfin, GLAZEBROOK et COOKSON vont plus loin : constatant eux aussi l'hypoprothrombinémie des rhumatisants traités, ils estiment que c'est par l'intermédiaire de cette rupture d'équilibre humoral que se manifeste l'action du salicylate. Cette modification de la prothrombine diminuerait les funestes effets des réactions cellulaires entre antigènes et anticorps variés, permettant ainsi l'action du salicylate qui serait sinon beaucoup moins efficace.

La conséquence logique de cette hypothèse : salicylate = antivitamine K serait d'administrer systématiquement de la vitamine K aux rhumatismes en traitement. C'est ce qui fait le fond de l'étude de SHAPIRO, lequel a montré que l'absorption de 1 mg. de vitamine K pour 1 g. d'acide acétyl-salicylique, mettait à l'abri de toute modification tant clinique que biologique du mécanisme de la coagulation sanguine.

Avant de terminer cette première partie de l'étude pathogénique des manifestations hémorragiques de la maladie de Bouillaud, il convient de noter que le salicylate n'est pas le seul à produire de tels accidents.

On a signalé des troubles dus à l'utilisation du salicylate de méthyle par exemple, mais c'est incontestablement l'aspirine qui semble avoir, après le salicylate, une importante action hémorragipare. HEURST a signalé une hématémèse, HONIGSBERGER des épistaxis, TRALL et MENTERE des troubles hémorragiques mortels, après injections d'aspirine. CRISMER a publié, en 1948, deux cas d'hémorragies gastriques après ingestion d'acide acétyl-salicylique, hémorragies qu'il attribue d'une part à une irritation locale de la muqueuse gastrique, véritable gastrite chimiquee t, d'autre part, à une hypoprothrombinémie.

SHAPIRO a également publié des cas qui relevaient de l'acide acétyl-salicylique. Enfin, M. le Professeur AUBERTIN a suivi une jeune femme qui présentait hématémèses et mœléna, pour lesquels on fit une laparotomie (les radios n'ayant pas permis de poser un diagnostic), laparotomie qui ne révéla rien d'anormal, jusqu'au jour où la malade déclara qu'elle prenait depuis fort longtemps plusieurs comprimés d'aspirine par jour, pour une migraine persistante. L'arrêt du médicament fit cesser tous les troubles.

Pour certains, enfin, antipyrine et pyramidon auraient les mêmes effets que le salicylate ou l'aspirine.

Telle est, en résumé, cette théorie du salicylate, facteur d'hypoprothrombinémie réelle, souvent passagère et sensible à l'administration de vitamine K. D'ailleurs, la coexistence fréquente d'acidocétose et de troubles hémorragiques, au cours de traitement salicylé, est pour beaucoup une preuve de premier ordre, à l'appui de ces suppositions.

2° *L'hypoprothrombinémie est le résultat de l'hépatite rhumatismale.* — Les auteurs qui défendent cette théorie, en particulier LUTEMBACHER et GALLIMARD, estiment que contrairement à l'opinion des Anglo-Américains, les faits précités montrent simplement l'importance des lésions

hépatiques, mais ne signifient pas que les troubles observés soient dus à l'intoxication salicylée.

Pour eux, le salicylate ne peut être assimilé à une antivitamine K, car alors il faudrait aussi considérer sous cet angle antipyrine et pyramidon et il est bien démontré actuellement que leur formule est loin d'être celle d'une antivitamine.

Par contre, l'insuffisance hépatique est tout, et si l'on veut accorder quelque crédit à l'action salicylée, il faut la concevoir comme agissant indirectement sur un foie déjà fragilisé.

Il est démontré que le taux de prothrombine est abaissé dans tous les cas d'insuffisance hépatique, puisque, actuellement, il fait partie, nous l'avons vu, des quelques tests indiscutables de fonctionnement du foie. Que ce dernier soit lésé à la suite d'une infection ou d'une intoxication et la synthèse de la prothrombine en sera perturbée.

Shapiro l'a montré chez les cirrhotiques plus sensibles que les autres aux modifications prothrombinémiques. De même, Janbon, Bertrand et Izarn (de Montpellier) ont trouvé récemment chez deux de leurs malades atteints d'hémorragies, des antécédents hépatiques : paludisme chez l'un et ictère infectieux chez l'autre. Enfin, au point de vue expérimental, on a vu que dans les expériences de Link, sur les chiens et les lapins, une intoxication du foie par le chloroforme avait été nécessaire pour obtenir de l'hypoprothrombinémie.

En août 1945, Butt et ses collaborateurs publient d'importants travaux, où ils rejettent l'hypothèse d'une participation salicylée dans les hémorragies, n'en ayant pas observé chez des malades traités à hautes doses, et où ils affirment que le salicylate n'a, par lui-même, aucune action sur le parenchyme hépatique. Ils citent les expériences de Hanzlik et Wetzel qui montrent que l'acide salicylique n'est pas transformé par le foie, son élimination se faisant d'une façon constante, quel que soit l'état de la cellule hépatique.

Enfin, reprenant la théorie de LINK sur la dégradation de la dicoumarine en acide salicylique, ils constatent qu'on n'a jamais retrouvé cet acide dans le sang des sujets intoxiqués par la dicoumarine.

Mais les travaux les plus importants sont sans aucun doute ceux de LUTEMBACHER et de GALLIMARD, publiés en 1946.

Ils admettent que l'étude de tels cas est difficile, car chez un rhumatisant en traitement il y a deux facteurs qui s'intriquent : la maladie elle-même et l'agent thérapeutique.

Cependant, pour eux, galactopexie et prothrombinémie vont de pair et une mauvaise galactopexie signe à coup sûr une hépatite, même latente.

D'où trois catégories de malades chez lesquels on pourra avoir à la fois une recrudescence de la maladie et une action toxique du médicament sur un foie fragilisé, comme facteurs étiologiques d'avitaminose K :

a) Malades chez lesquels galactopexie et prothrombinémie sont normales pendant tout le traitement. Il n'y aura donc aucun trouble de la vitamine K ;

b) Malades présentant une hypo-vitaminose K et une mauvaise galactopexie initiales, lesquelles s'améliorent par le traitement salicylé ;

c) Malades dont la galactopexie et la prothrombinémie, normales au début, s'aggravent secondairement. Il existait une fragilité latente du foie jusque-là masquée, mais qu'un traitement un peu fort révèle rapidement.

Enfin, les auteurs insistent sur la fréquence des hypoprothrombinémies au cours de rhumatismes non traités, s'accompagnant de fortes températures et de signes cliniques évidents.

Ainsi se pose le problème des rapports de l'hépatite rhumatismale avec les troubles de la coagulation. Après avoir brièvement rappelé ces faits, nous allons essayer de les interpréter. Nous le ferons en nous appuyant sur une observation d'un cas typique, suivi dans le Service de

M. le Professeur AUBERTIN, à qui nous devons l'obligeance de nous avoir autorisé à en faire état dans cet ouvrage.

V. — OBSERVATION CLINIQUE.

Il s'agit d'un enfant de 7 ans, sans aucun antécédent, bien portant jusqu'en mars 1946. A cette époque, il présente un rhumatisme polyarticulaire, sans localisation cardiaque et sans signes d'atteinte hépatique ou rénale, comme le prouvent des examens d'urines répétés. Il suit la thérapeutique classique : salicylate, 8 gr., bicarbonate de soude, 16 gr. par jour, avec association insuline-glucose (10 unités d'insuline et régime sucré).

La médication est bien supportée, les phénomènes articulaires s'estompent, seule persiste une légère température à 38°. Les urines sont normales.

Brutalement, le neuvième jour du traitement, des épistaxis apparaissent. Puis l'état général s'aggrave dans la nuit et le dixième jour l'enfant présente une dyspnée du type Küssmaul, un purpura généralisé et se plaint de douleurs abdominales, avec soif intense. Le laboratoire montre alors :

Temps de saignement : 1 heure.
Temps de coagulation : 20 minutes.
Irrétractilité du caillot.
Signe du lacet positif.
Légère glycosurie.
Acétonurie à 35 mg. par litre.
Glycémie : 1,80 gr.
Réserve alcaline : 32 % de CO^2.

On fait immédiatement 5 mg. de vitamine K et on constate trois heures après :

Taux de prothrombinémie : 30 %.
Globules rouges : 2.280.000.
Globules blancs : 6.000, dont 79 % de polynucléaires.

On cesse le salicylate et on institue immédiatement la thérapeutique suivante :

Transfusion sanguine (150 cc.).
Vitamine K.
Anthéma.
Hémocoagulation.

Extraits hépatiques.
Bicarbonate de soude.
Insuline-glucose.

Dyspnée et hémorragies régressent. La crase sanguine redevient normale et le onzième jour les urines ne contiennent ni sucre ni acétone, mais de l'urobiline et de l'albumine. La température monte, l'état général est grave, le malade présente des alternatives de torpeur et d'agitation. La soif est intense.

La nuit est mauvaise. Le troisième jour de l'accident, douzième du traitement, la température est à 41°, l'enfant est dans la torpeur la plus complète et on constate une diarrhée d'une fétidité extrême. La réserve alcaline étant à 90 v. % de CO^2, on arrête le bicarbonate et on donne : sérum glucosé, insuline, extraits hépatiques et vitamine K.

L'état de l'enfant est dramatique, il présente des convulsions et sombre dans le coma ; sa famille l'emmène.

Vingt-quatre heures plus tard, le coma cesse et on note une agitation choréiforme. La température est à 39°5. On ne constate pas de nouvelles hémorragies, mais temps de saignement et de coagulation sont allongés.

L'enfant revient dans le Service, avec une recrudescence de toutes les manifestations rhumatismales :

Au niveau des articulations : arthropathie du poignet ;

Au niveau du cœur : pancardite complète ;

Au niveau du foie : hépatomégalie douloureuse.

La température se maintient à 40°. Les examens de laboratoire montrent :

Globules rouges : 1.500.000.
Globules blancs : 9.000.
Urobilinurie.
Albuminurie à 0,70 gr. par litre.
Cylindrurie et hématurie microscopique.
Azotémie : 1,22 gr.
Azote résiduel du sérum sanguin : 0,79.
Temps de saignement et de coagulation : très allongés.

L'enfant est au régime lacté, on lui donne des vitamines C et K et des tonicardiaques.

Au bout de douze jours, la situation semble s'améliorer sensiblement : alors que la température est à 38°5, les phénomènes articulaires ont disparu, le foie est redevenu normal, l'appareil rénal fonctionne bien.

Un nouveau bilan montre :

Globules rouges : 4.400.000.
Albuminurie : 0,08 gr. par litre.
Azotémie : 0,30 gr.
Réserve alcaline : 74 vol. % de CO^2.
Glycémie : 1,20 gr.
Taux de prothrombinémie : 80 %.
Temps de saignement : 5 minutes.
Temps de coagulation : 3 minutes.

Mais, par contre, le rhumatisme cardiaque continue à évoluer : les souffles valvulaires persistent, inchangés, un frottement péricardique existe et la température se maintient autour de 38°5.

Devant l'amélioration des fonctions hépatique et rénale, on redonne du salicylate (4 gr. en doses fractionnées dans la journée) que l'on associe à 10 grammes de bicarbonate. Le traitement de fond continue d'être appliqué : insuline-glucose, vitamines C et K.

La température tombe à nouveau à 37° sous l'effet de la médication salicylée, mais simultanément réapparaissent purpura et épistaxis, sans signes d'acidocétose.

Le laboratoire donne :

Réserve alcaline : 86 vl. % de CO^2.
Azotémie : 1 gr.
Azote résiduel : 0,50 gr.
Globules rouges : 710.000.
Globules blancs : 5.000.

Le salicylate est arrêté aussitôt et on lui substitue une transfusion de 200 cc. avec vitamines K et C, extraits hépatiques et anthéma.

La situation semble s'améliorer, mais, brutalement, en fin de journée, l'enfant présente des convulsions et meurt.

A l'autopsie. — On note un piqueté pétéchial de toutes les séreuses et une congestion de tous les organes :

Poumons : ilfiltrés et œdémateux.
Cœur : petit ; taches purpuriques multiples. Tricuspides et mitrales œdémateuses.

Tube digestif : ecchymoses et pétéchies multiples gagnant épiploon et mésentère.
Foie : gras et jaune.
Rate : hémorragies sous-capsulaires.
Reins : congestifs. Nombreuses hémorragies.
Surrénales : farcies d'hémorragies et de taches purpuriques.
Méninges : congestionnées et ecchymotiques.
Cerveau : zones hémorragiques à la coupe.

A l'examen histologique. — Outre les lésions vasculaires, on notait une dégénérescence graisseuse du foie, des altérations de néphrite portant sur l'ensemble des reins, mais surtout sur les tubes contournés à épithélium desquamé, et enfin des foyers de nécrose massive dans les capsules surrénales.

En résumé. — Chez un enfant de 7 ans, un traitement à base de salicylate-bicarbonate-insuline-glucose a déterminé des accidents graves au neuvième jour, accidents faits d'acidose et d'hémorragies.

Peu à peu, malgré le traitement, l'état général s'aggrave et l'enfant tomba dans le coma, vraisemblablement à la suite d'hémorragies internes.

Le coma disparut, les troubles humoraux s'améliorèrent, mais le rhumatisme continua d'évoluer. La maladie rhumatismale reprenant le premier plan, un nouveau traitement au salicylate accompagné de médications adjuvantes nombreuses, fut institué.

Après une nouvelle amélioration passagère, les accidents hémorragiques réapparurent, qui emportèrent le malade dans un syndrome convulsif.

A l'autopsie : état congestif et hémorragique de tous les viscères.

VI. — Essai d'interprétation.

Il est difficile d'admettre que les manifestations hémorragiques et les accidents survenus chez cet enfant n'aient pour étiologie exclusive que le processus rhumatismal.

En effet, le rôle joué par le salicylate semble indéniable ; il est remarquable de noter que les deux périodes hémorragiques présentées au début et à la fin de la maladie de l'enfant ont suivi de près la reprise du traitement salicylé. Entre temps, tout semblait être rentré dans l'ordre, au

point de vue manifestations cliniques évidentes ; seules évoluaient les hémorragies internes qu'il faut sans doute rendre responsables du coma observé entre les deux cures salicylées.

Le mécanisme d'action du salicylate réside en une chute de la prothrombinémie, qui a été constatée lors du premier dosage effectué, quelques jours après le début du traitement : elle était de 30 %. Par contre, elle est remontée bientôt à 80 % quand toute médication salicylée fut suspendue. Il nous manque un dosage lors de la reprise du syndrome hémorragique, mais il est vraisemblable qu'à cette époque la prothrombinémie était de nouveau effondrée.

Tout ceci est en faveur de la théorie de LINK, mais il semble que l'action du salicylate seule ne puisse être retenue.

En effet, une lésion du parenchyme hépatique semble nécessaire au déclenchement des manifestations hémorragiques, sans pour cela non plus lui faire jouer un rôle primordial et exclusif, ainsi qu'ont tendance à le faire certains auteurs, tels que LUTEMBACHER.

La déficience hépatique peut fort bien conjuguer ses efforts à l'action du salicylate pour faire tomber le taux de prothrombinémie, ce médicament se comportant comme un facteur de révélation d'un syndrome hémorragique latent.

Chez notre malade, nous ne retrouvons aucun passé hépatique, mais une galactopexie aurait peut-être montré des perturbations fonctionnelles latentes. Cliniquement, on avait noté une hépatomégalie douloureuse, mais on ne peut déterminer le rôle joué dans ce cas par la stase cardiaque et par l'hépatite rhumatismale.

Quant à l'histologie, elle a révélé une dégénérescence graisseuse du foie qui, pour LUTEMBACHER, serait la lésion prédominante, signant l'insuffisance hépatique.

Donc, dans cette observation, il y avait indiscutablement une atteinte hépatique, tant clinique qu'histologique, mais quel rôle exact a-t-elle joué au cours des manifestations hémorragiques ? Il est difficile de le dire.

L'autopsie a montré une congestion et un état hémorragique considérable de cet organe, mais ce fait ne permet aucune conclusion.

On a constaté en effet que chez la majorité des sujets morts d'intoxication salicylée, avec ou sans hémorragies cliniques, les lésions vasculaires hémorragiques étaient la règle. Expérimentalement, BLANCHIER avait montré chez des chiens intoxiqués par le salicylate des lésions congestives et ecchymotiques de tous les organes, ce qui pose le problème des troubles vasculaires causés par le salicylate.

Ce dernier aurait, outre son action antiprothrombinémique, une action vasodilatatrice. On a constaté cette vasodilatation expérimentalement et on lui attribue un rôle dans la pathogénie des céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreille, augmentation des combustions de l'organisme. A son plus haut degré, la vasodilatation amènerait des ruptures vasculaires et par conséquent des hémorragies.

Ainsi, le salicylate agirait à la fois sur le facteur sanguin et sur le facteur vasculaire, sans que l'on puisse savoir exactement le mécanisme intime du processus qui ne se révèle à nous que par le résultat clinique : l'hémorragie.

Citons, pour appuyer ces différents arguments, l'observation publiée le 4 février 1949 à la Société de Médecine de Montpellier par MM. JANBON, BERTRAND et SALVAING.

Ces auteurs ont vu survenir, au cours d'une maladie de Bouillaud à déterminations articulaires et viscérales, un syndrome hémorragique grave (épistaxis rebelle, métrorragies, hémorragies rétiniennes, épanchement pleural séro-sanglant, ecchymoses aux points d'injection) avec hypoprothrombinémie.

Mais, fait capital, une ponction-biopsie du foie après charge préalable en vitamine K, permit de constater quelques îlots inflammatoires (jeunes nodules d'Aschoff) en plein parenchyme hépatique sain. le salicylate de soude, à la dose de 6 grammes seulement, quelques jours auparavant, ne fut qu'un facteur de révélation de l'hépatite rhumatismale.

Ce serait là notre conclusion si des travaux extrêmement récents ne nous avaient semblé signes d'intérêt.

En effet, dernièrement, RINCHORD, CONNOR et METTIER ont suggéré qu'un état scorbutique pourrait être à la base des manifestations hémorragiques de la maladie rhumatismale.

Les rapports de DANIELS et EVERSON, SAMMUELS. RITZ et PAYET, et RITZ, SAMMUELS et ADDIS montrent que l'excrétion accrue de vitamine C chez l'homme et les animaux et la perte des tissus en acide ascorbique chez l'animal sont la conséquence de l'administration de salicylate.

Des expériences nombreuses et poussées tendent à prouver que salicylate et acide acétyl-salicylique interviennent dans le métabolisme de la vitamine C et ces phénomènes expliqueraient la fréquente association du scorbut et du rhumatisme articulaire, dans le cas de médication salicylée. On en comprend l'importance thérapeutique.

VII. — CONCLUSIONS.

Revenir à nouveau sur l'importance de la médication salicylée comme facteur des hémorragies de la maladie de Bouillaud semble inutile. L'essentiel est de ne pas en exagérer la portée, car le salicylate est utilisé dans de nombreuses autres maladies et n'a, jusqu'alors, dans ces cas-là, jamais déterminé de phénomènes hémorragiques.

De même, l'hépatite rhumatismale existe : elle est le premier stade, latent, du syndrome hémorragique, mais elle ne peut seule le déterminer, comme le montre l'action immédiate de la vitamine K qui permet de stopper l'évolution du processus.

Sans doute des facteurs personnels interviennent-ils, qu'il nous est difficile de mettre en évidence, mais qui n'en sont pas moins d'une grande importance.

Enfin, il est superflu de souligner l'importance de ces faits au point de vue thérapeutique : nous allons y revenir. Soulignons simplement le rôle considérable de la vitamine K

et peut-être aussi de la vitamine C, ainsi que l'angoissante question du salicylate à arrêter (comme facteur d'hémorragies) ou à continuer (comme médication de l'hépatite rhumatismale).

Une publication récente de DONZELOT, KAUFMANN, CHARTRAIN et NORY à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, montre une amélioration spectaculaire d'un cas de maladie rhumatismale traitée par l'héparine : peut-être est-ce la médication de l'avenir, mais peut-être aussi amènera-t-elle des désordres humoraux en s'intriquant au problème déjà si complexe des rapports de l'hépatite rhumatismale avec les troubles de la coagulation.

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Nous envisagerons le problème sous deux aspects bien différents ; tout d'abord, nous verrons quelles sont les précautions à prendre pour éviter l'apparition de troubles hépatiques ou pour prévenir le déséquilibre brutal d'un hépatisme latent, et puis, nous envisagerons quels sont les moyens dont nous disposons pour freiner les accidents, s'ils venaient à se produire.

I. — Prévention de l'hépatite.

Cette prévention s'identifie aux mesures générales à prendre en cas de maladie rhumatismale.

Le repos au lit est indispensable et doit être poursuivi jusqu'à disparition de tout symptôme actif.

Le régime doit être strict et revêt une importance toute particulière dans la prévention de l'hépatite ; il faut donner à ces malades un régime anticétogène, c'est-à-dire pauvre en lipides et riche en glucides et protéines, ces dernières ayant, on l'a montré récemment, un pouvoir lipotrope marqué.

Il faut, en effet, favoriser la glycogénèse par un apport massif d'hydrates de carbone et pour cela donner des farineux, des sucreries et même des viandes maigres. Le rôle du lait est controversé, mais on tend de plus en plus à l'utiliser.

Enfin, ce régime doit être très nourrissant et, quoique dépourvu de tout corps gras, doit atteindre 3.500 calories par jour.

On veillera naturellement à éviter la constipation, cause d'accumulation médicamenteuse.

Mais le véritable problème est celui de la thérapeutique à employer.

Le salicylate, médicament spécifique de la maladie, est susceptible, on l'a vu, d'engendrer des troubles variés dont le foie est le plus souvent le grand responsable. Aussi faut-il l'utiliser, malgré les accidents possibles, ou au contraire l'abandonner, malgré son efficacité, tant sur la maladie elle-même que sur ses localisations viscérales en général ?

Résoudre ce dilemme semble très difficile et il est bien évident que certaines précautions sont à prendre.

On a préconisé de fortes doses de salicylate d'emblée afin de stopper brutalement le processus ; DANIELOPOLU et LUTEMBACHER en avaient été partisans. Récemment, COBURN, en Amérique, en a montré la nécessité et se basant sur les taux de salicylémie, est allé jusqu'à prescrire 10 à 20 grammes par jour.

Cette administration brutale n'est pas sans danger et la plupart des auteurs en sont revenus et ont abandonné toute prescription de ce genre, pour se rallier aux partisans de doses modérées.

Mais ces doses seront-elles suffisantes, si on les associe, comme il est de règle, à des doses doubles de bicarbonate ? Là encore, personne n'est d'accord.

Le bicarbonate de soude avait été préconisé pour lutter contre l'acidose qui accompagne la salicylothérapie ; or, d'une part, il n'est pas certain que ce soit une acidose vraie, l'alcalose pouvant être invoquée et, d'autre part, on a montré que ce bicarbonate réduisait de moitié l'efficacité salicylée.

Si bien que pour éviter l'emploi de trop fortes doses de salicylate qui lèseraient à coup sûr le foie, on tend de plus en plus à restreindre l'utilisation d'une médication bicarbonatée systématique, qui se révèle plus nuisible qu'efficace, dans tous les cas où la maladie évolue sans incidents.

La voie d'introduction du médicament n'est pas non plus indifférente ; on comprend aisément que l'absorption buccale ou rectale puisse être toxique pour le parenchyme

hépatique et que, par contre, la voie intraveineuse soit, en général, beaucoup mieux supportée. C'est pourquoi LUTEMBACHER l'utilise systématiquement ; un seul inconvénient : la difficulté d'un tel traitement prolongé chez des enfants.

Enfin, il y a intérêt à faire des cures discontinues de salicylate, qui permettent une tolérance accrue de l'organisme et évitent beaucoup d'incidents. Dans les périodes intercalaires, on peut prescrire de l'antipyrine ou du pyramidon, par voie buccale ou même intraveineuse.

Ces cures seront fractionnées dans la journée et ainsi beaucoup mieux supportées.

Dans le Service de M. le Professeur AUBERTIN, les enfants traités (en particulier ceux qui sont cités dans nos observations) reçoivent en moyenne 6 à 8 grammes de salicylate par jour, pendant quatre à cinq jours, puis 0 gr. 90 de pyramidon ou 1 gr. 50 d'antipyrine par jour, pendant trois ou quatre jours, avant de reprendre à nouveau le salicylate. Les résultats obtenus sont très satisfaisants.

Mais il ne faudra pas envisager la carence en glycogène, au cours de maladies rhumatismales, uniquement du point de vue hépatique pur : le myocarde intervient également, aussi sera-t-il bon, afin d'agir indirectement sur le foie, de donner de l'insuline (5 à 10 unités) associée au glucose ou au sérum glucosé hypertonique.

Enfin, citons pour terminer ce tableau de médications courantes, l'utilisation d'extraits hépatiques et même de fer en préparations qui, corrigeant l'anémie, permettront de fortifier la tolérance hépatique.

Nous insisterons plus longuement et tout spécialement sur deux catégories de médicaments, d'utilisation récente et d'efficacité certaine, à savoir :

a) Les facteurs lipotropiques dont le type est la méthionine qui peut être considérée comme la protéine spécifique de la protection de la cellule hépatique et qui, à ce titre, trouve là une de ses principales indications.

On la prescrit à la dose de 4 à 5 comprimés de 0 gr. 50 par jour.

Outre la méthionine, pourrait être préconisés également la choline et les hydrolysats de protéines, mais ils ne sont pas encore utilisés couramment.

Toutes ces substances sont des acides aminés obtenus par hydrolyse de la caséine et s'opposent au dépôt des lipides dans le foie ou en accélèrent la disparition.

b) Les vitamines, et parmi elles, essentiellement celles des groupes K et C, accessoirement celles des groupes B 1 et PP.

On vient de voir que la vitamine K joue un grand rôle dans la synthèse de la prothrombine et que son absorption est régie par le foie ; aussi y a-t-il intérêt à en donner à titre préventif à ces malades pour éviter les complications hémorragiques éventuelles.

A la suite de ses expériences, SHAPIRO estime qu'il faut associer un milligramme de vitamine K synthétique par gramme de salicylate ordonné : ce serait un excellent moyen de prévention, surtout si l'on prend soin d'y ajouter quelques extraits hépatiques.

Par ailleurs, on savait déjà que la vitamine C manque souvent aux hépatiques, mais des travaux américains récents (RINCHART, CONNOR et METTIER) ont montré que l'hypovitaminose C est constante chez les rhumatisants traités par les salicylés. D'où l'intérêt d'un régime riche en vitamine antiscorbutique et même d'une médication quotidienne à base d'acide ascorbique (5 à 10 cgr.).

La vitamine B 1 pourra être également utilisée, car elle doit être associée à tout régime hypersucré.

Enfin, ROSSINI a montré que le salicylate a une action dévitaminisante, spécialement vis-à-vis de la vitamine PP. MANEGLINI et NORZA pensent que cette vitamine protège le tube digestif et surtout le foie et préconisent dans ce but des cures d'amide nicotinique à la dose de 40 centigrammes par jour.

On voit donc que le traitement classique salicylate-bicarbonate de la maladie rhumatismale ne suffit plus aujourd'hui et qu'à la lueur des découvertes chimiques

récentes, il est bon de s'entourer de toutes les garanties possibles en laissant une large place aux médications adjuvantes, telles que méthionine surtout et vitamines K, C et PP.

II. — Traitement des accidents hépatiques.

On entend par là tous les accidents qui peuvent survenir chez des rhumatisants, avec participation directe ou indirecte du foie et que nous avons envisagés dans les chapitres précédents.

Dans le cas d'hépatomégalie de stase, survenant sur un foie souvent déficient, il faut agir à la fois sur la myocardite, facteur de stase, et sur l'hépatite, signe d'intolérance. Le salicylate doit être poursuivi, car malgré ses inconvénients, il est le seul médicament de base qui puisse être utile. Mais il faudra, d'une part, le prescrire en cures discontinues avec combinaison, pendant les périodes de repos, de pyramidon ou d'antipyrine, et d'autre part, lui associer des tonicardiaques actifs et à effet rapide, autres que la digitaline dont le rôle serait insuffisant.

Enfin, on devra veiller au régime et recourir si besoin est, aux extraits hépatiques et au glucose-insuline.

L'essentiel, dans ce traitement, sera de veiller à ce que le salicylate ait assez d'efficacité pour agir sur la myocardite, mais n'en ait pas trop pour accroître encore le dérèglement hépatique.

Il en sera de même pour l'hépatite latente ou évidente, avec une particularité cependant : c'est qu'on s'attachera moins aux tonicardiaques qu'à l'institution d'une médication hépatique de suppléance, faite d'extraits de foie, de méthionine, etc...

Si une acidose ou une acidocétose se déclare, il faut aussitôt suspendre temporairement le salicylate et prescrire du bicarbonate à hautes doses, dans le but d'alcaliniser le malade, et ce par toutes les voies praticables, et de faire remonter la réserve alcaline.

Parallèlement, on s'efforcera de pratiquer la rechloruration et la réhydratation à outrance (sérum salé et glucosé), sans sous-estimer l'efficacité concomitante de la vitaminothérapie et de la gluco-insulinothérapie.

Nous n'insisterons pas plus longtemps sur cette question, de nombreux travaux lui ayant déjà été consacrés.

Et enfin, si des hémorragies se déclarent, les mesures à prendre seront proportionnées à l'intensité des signes observés. La vitamine K à hautes doses constituera le fond du traitement ; on donnera en outre toute la gamme des coagulants (hémocoagulène, adrénoxyl...), de la vitamine C et des extraits hépatiques. Dans les cas graves, des transfusions pourront être envisagées.

Mais, en réalité, dans tous les cas, le meilleur traitement consistera en une prophylaxie et une surveillance étroites de tous les rhumatisants ; surveillance clinique, cherchant à dépister dyspnée, fièvre, hémorragies et convulsions (Mac Kennie et Ashworth) et surtout surveillance biologique, s'adressant aux examens d'urines, à la galactopexie, à la réserve alcaline ou à la prothrombinémie.

CONCLUSIONS

I. — La maladie rhumatismale est une maladie polyviscérale, aussi n'est-il pas étonnant qu'elle se localise au niveau du foie, comme elle se localise au niveau du cœur ou des autres organes.

L'intérêt de cette étude réside dans le fait que cette localisation hépatique passe en général inaperçue, parce que le plus souvent ignorée.

II. — L'hépatite rhumatismale se manifeste parfois cliniquement ; elle se présente alors sous l'aspect d'un gros foie de stase, secondaire à une myocardite latente, pour lequel il est difficile de dissocier l'élément mécanique de l'élément infectieux.

Mais, en règle générale, on observe un hépatisme que seul le laboratoire est capable de diagnostiquer. Pour certains, cet hépatisme serait constant chez tous les rhumatisants ; en réalité, il semble qu'il ne faille pas généraliser et que, s'il existe, il puisse être, dans certains cas, admirablement toléré.

III. — Aussi conçoit-on la valeur des épreuves fonctionnelles et des bilans successifs que l'on groupe sous le terme d' « instantanés hépatiques » ; eux seuls, par leur répétition, pourraient permettre, au cours d'un traitement, une ligne de conduite appropriée. Le seul inconvénient réside dans la difficulté technique de leur réalisation.

IV. — L'acidocétose, ou mieux, l'intoxication salicylée, car la pathogénie de ces accidents est loin d'être résolue, avait été considérée jusqu'alors comme le résultat de l'action toxique du salicylate sur le foie.

On se demande si cette action toxique n'est pas favorisée et exacerbée par un parenchyme hépatique déficient dont la fragilité est due précisément à l'atteinte rhumatismale.

Il semble difficile d'affirmer le rôle joué par chacun des deux facteurs : salicylé et rhumatismal.

V. — Le même problème se pose quand on envisage la question des hémorragies, en cours de maladie rhumatismale. Le salicylate n'est pas le seul responsable : il ne fait que déclencher ces troubles dont la véritable étiologie paraît être l'hépatite primitive. On observe d'ailleurs des hémorragies en dehors de toute cure salicylée.

Au point de vue manifestation, une seule est capitale : l'hypoprothrombinémie.

VI. — En voulant approfondir ces différents problèmes, on se heurte à chaque instant à deux mécanismes bien différents, qui dominent toute la pathologie des accidents du foie rhumatismal : le mécanisme salicylé et le mécanisme rhumatismal proprement dit.

Sans pouvoir conclure fermement, l'hypothèse la plus vraisemblable est la suivante : à la base existe une hépatite, le plus souvent rhumatismale, sur laquelle agit secondairement le salicylate, pour créer la majorité des désordres observés.

VII. — Enfin, la thérapeutique consistera en cures intermittentes de salicylate, auxquelles on adjoindra suivant les cas des tonicardiaques, du bicarbonate, des extraits hépatiques et des médications nouvelles, telles que méthionine ou vitamines K, C et PP.

Mais le but véritable serait atteint, si par des bilans répétés et une surveillance constante, on arrivait à prévoir les accidents donc à les combattre suffisamment à temps.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :
Le Doyen,
G. PORTMANN.

Vu :
Le Président du Jury,
E. AUBERTIN

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Bordeaux, le 23 Juillet 1949.

Pr *Le Recteur,*
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,
R. POPLAWSKI.

BIBLIOGRAPHIE

Ashworth et Mac Kennie. — *J. A. M. A.*, 1944, 126.807.

Aubertin. — « Acidoses non diabétiques » (*Gaz. Méd. de France*, 1937, 44.577).

Autret. — Thèse Paris, 1945.

Barbier. — *Presse Médicale*, 13 mars 1948, p. 185.

Benard et Merkeln. — *Comptes rendus Soc. Biol.*, 27 juin 1931.

Benard, Merklen et Fasquelle. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1936.

Binet. — *Congrès Internat. de Ins. Hépat.*, Vichy, 1937.

Bingen et Stalte. — *Ned. Tijdschrift v. Geneskunde*, 1946, 52.

Butt et Others. — « Physiologic effect of Sodium Salicylate » (*J. A. M. A.*, 1945, 128.1195).

Carles. — Thèse Bordeaux, 1948.

Caussade et Tardieu. — *R. A. A.* (Paris, Doin, 1932).

Chabrol. — *Ann. Méd. Prat.*, 1922.

Chalier et Delore. — *J. Méd. de Lyon*, 1925, n° 127.

Christiaens. — *Soc. Méd. Nord*, 28 mars 1947.

Coburn. — *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 1943, 73.435.

Crismer. — *Acta Clinica Belgica* (*Conc. Méd.*, 17 avril 1948).

Crouzan et Le Play. — *Bull. et Mémoires de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1907.

Danielopolu. — *Presse Médicale*, 1923, n° 100, p. 1045.

Danielopolu, Dimitriu, Cumino et Béranger. — *Presse Médicale*, 1931, p. 852.

Daniels et Everson. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1936, 35.20.

Delore. — *Journal Méd. de Lyon*, 1925.

Donzelot, Kaufmann, Chartrain et Nory. — *Bull. et Mém. de Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1949, n° 11, 25 mars 1949.

DUPLAN. — Thèse Bordeaux, 1947.

FIELD. — *Journal Am. Physio.*, 1945, 143.

FINKELSTÈNE. — Thèse Paris, 1934.

FRANKLIN et HANGER. — *Trans. of the As. of Am. Physiciens*, 1938.

GAUSSEL. — *Montpellier Médical*, 12 février 1904.

— *Arch. Gén. Méd. Paris*, 1904.

GRENET. — *Les Rhumatismes*, Paris, 1933.

HALBRAN, BÉNARD et MERKLEN. — *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, décembre 1932, p. 1631.

HANZLIK. — *J. A. M. A.*, 1913, 60.957.

HURST et LINTOTT. — *G. A. M. Guy's Hosp. Rep.*, 1939, 89.173.

JANBON, BERTRAND et IZARN. — *Rev. du Foie*, janvier 1949.

JANBON, BERTRAND et SALVAING. — *Soc. Méd. Montpellier*, 4 février 1948.

JOHNSON. — *J. A. M. A.*, 1930, 94.784.

JUIN. — Thèse Bordeaux, 1947.

KISSANE, FIDLER et CLARK. — *Am. J. Med. Sc.*, 1947, 213.410.

LABBÉ et BOULIN. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 12 juillet 1935.

— *Gazette Médicale de France*, 1er mars 1936.

LAFONT. — *Progrès Médical*, 4 février 1939, p. 169.

LIAN et FACQUET. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, p. 1561.

LINK, OVERMANN, SILLIVAN, HUEBNER et SCHEEL. — *Journ. of Biol. Chemistry*, 1943, 147.463.

LUTEMBACHER. — *Rhumatisme articulaire aigu* (Masson, 1947).

— *Bull. Méd.*, 21 décembre 1940.

— *Bull. Méd.*, 29 mars 1941.

— *Presse Méd.*, 12 décembre 1942.

— « Hepat. Fragil. to Salicylthe » (*Rev. Argentina de remmatologia*, 1947, 12.89).

LUTEMBACHER et GALLIMARD. — *Presse Méd.*, 29 octobre 1941, p. 1183.

— *Presse Méd.*, 3 juillet 1943, p. 654.

MERKLEN et BOUCOMONT. — *Paris Médical*, 10 août 1943, p. 202.

ODIN. — *Acta Med. Scand.*, 1932, 50.177.

Ovid O'Meyer et Beryl Hovard. — *Proced. of the Society for Exper. Biol. and Med.*, juin 1943.

Owen et Bradford. — *Ann. Int. Méd.*, juillet 1946, 25.97.102.

Paisseau, Friedmann et Vaille. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 6 juillet 1934.

Pierret. — *Soc. Méd. Nord*, 20 décembre 1946.

Pierret, Christiaens et Coffier. — *Soc. Méd. Nord*, 28 mars 1947.

Plazy et Marçon. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 novembre 1928.

Quick. — *J. A. M. A.*, 1944, 126.1167.

Ramond. — *Presse Médicale*, 1904, 33.471.

Rapoport, Wing et Guest. — *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 1943, 63.40.

Rimbaud, Serre, Boucomont et Sarrau. — *Soc. Méd. Montpellier*, 1939, 5.217.

Rinchort, Connor et Mettier. — *S. J. R. Exp. Méd.*, 1934, 59.97.

Roch. — *Rev. Méd. de Suisse Romande*, 1922, p. 291.

Roche. — Thèse Paris, 1937.

Saric. — Thèse Bordeaux, 1936.

Saubesty. — Thèse Lyon, 1940.

Shapiro. — *J. A. M. A.*, 1944, 125.546.

Smull, Wagria et Leland. — *J. A. M. A.*, 1944, 125.1173.

Stahmann, Huebner et Link. — *J. Biol. Chem.*, 1941, 138.513.

Stevens. — *Am. J. Dis. of Child.*, 1945, 70.331.

Thiers et Vachez. — *Ann. de Méd.*, t. XXXII, 1932, p. 1.

Trall et Menton. — *Am. J. Dis. of Child.*, 1945, 69.37.

Varay. — *Presse Médicale*, 15 janvier 1949.

Varay et Costil. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 16 avril 1948, p. 419.

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. SAMIE
21-23, rue Teulère
—
1951

Dépôt légal N° 15.326 — 3e Trimestre 1951